PIGMENTATIE DER EPIDERMIS BIJ MELANOSARCOOM

THESIS LEIDEN 1900

G. J. M. COUVEE

PIGMENTATIE DER EPIDERMIS BIJ MELANOSARCOOM.

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/pigmentatederepi0000gera

THESIS LEIDEN 1900

PIGMENTATIE DER EPIDERMIS BIJ MELANOSARCOOM.

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DEN GRAAD VAN

DOCTOR IN DE GENEESKUNDE

AAN DE RIJKS-UNIVERSITEIT TE LEIDEN,

OP GEZAG VAN DEN RECTOR-MAGNIFICUS

D^R. J. E. VAN ITERSON JAzn.,

HOOGLEERAAR IN DE FACULTEIT DER GENEESKUNDE,

VOOR DE FACULTEIT TE VERDEDIGEN

op **Woensdag 31 October 1900,** des namiddags te **4** uren,

DOOR

GERARDUS JOHANNES MATTHIEU COUVEE,

Arts,

GEBOREN TE WOERDEN.

BOEKHANDEL EN DRUKKERIJ
voorheen
E. J. BRILL
LEIDEN — 1900.

BOEKDRUKKERIJ voorheen E. J. BRILL. — LEIDEN.

AAN MIJNE OUDERS.

Het is een weemoedige gedachte, bij het verlaten der Leidsche Academie hem niet mijn dank te kunnen betuigen, die, niettegenstaande zijne ziekte, steeds bereid was mij bij de samenstelling van dit proefschrift te steunen en voort te helpen. De nagedachtenis van professor Siegenbeek van Heukelom zal bij mij steeds in dankbare herinnering blijven.

Hooggeleerde Heeren, Professoren der Medische en Philosophische Faculteiten, ten zeerste dank ik U voor het genoten onderwijs. Een bijzonder woord van dank aan U, Hooggeleerde Zaayer, voor de bereidwilligheid, waarmede gij op U genomen hebt mijn promotor te zijn.

INLEIDING.

Gaat men de litteratuur na die sedert 1885 over de normale pigmentatie der epidermis verschenen is, dan blijkt het, dat er twee meeningen scherp tegenover elkaar staan omtrent de wijze waarop deze tot stand komt. Terwijl de eene rij van schrijvers volhoudt, dat de epidermiscellen zelfstandig haar pigment vormen, neemt de andere aan, dat ze daartoe niet in staat zijn, maar slechts pigment, dat reeds in het corium gevormd is, opnemen. Den weg tot de laatste opvatting baande de omstandigheid, dat VIRCHOW, QUINCKE en anderen vonden, dat de pigmentatie der epidermis steeds gepaard gaat met het aanwezig zijn van gepigmenteerde cellen in het corium, al vindt men ze dikwijls eerst bij nauwkeurig zoeken, en zeker niet minder de neiging om voor alle pigmenten een ontstaan uit de bloedkleurstof aan te nemen.

In 1885 verschenen de publicaties van AEBY en EHRMANN, die onafhankelijk van elkaar het eerst de meening uitspraken, dat al het pigment, dat de epidermiscellen bevatten, uit het corium afkomstig is. Een jaar te voren

gaf Riehl hetzelfde voor de haren aan, waarbij deze evenwel niet uitsloot, dat het epitheel bovendien zelf pigment zou kunnen vormen.

De theorie van het pigmenttransport vond weldra veel aanhangers o. a. Kölliker, Nothnagel en Karg; er waren evenwel ook onderzoekers, die niet alleen volhielden, dat de epidermiscellen zelf pigment kunnen vormen, maar bovendien het toegevoerd worden van pigment geheel ontkenden, zooals Jarisch, Post, Schwalbe en Kromayer. Slechts enkele n.l. Caspary en Kaposi en ook Rosenstadt nemen aan dat de epidermiscellen zoowel zelf pigment vormen alsook uit het corium toegevoerd pigment opnemen.

Volgens verreweg de meeste aanhangers van de theorie der pigmentvorming in het corium heeft het transport van het pigment door middel van cellen plaats. Het zou gevormd worden in om de bloedvaten gelegen cellen, welke zich naar het epitheel verplaatsen en uitloopers tusschen de basale cellen uitzenden, of er gedeeltelijk of geheel zelf tusschen dringen en aan hen haar pigment afgeven of zelf door de epitheelcellen opgenomen worden. Dit laatste werd vooral door Aeby, Karg en Halpern aangenomen: de pigmentcellen zouden tot voedsel der epitheelcellen dienen, terwijl in ongepigmenteerde huid ongepigmenteerde zwerfcellen dezelfde functie zouden hebben.

Ehrmann neemt een ander mechanisme aan. Volgens hem wordt het pigment, dat in het corium in cellen om de bloedvaten gevormd is, door actief bewegelijke vaste bindweefselcellen van cel tot cel naar de epidermis vervoerd.

Daar wordt het gedeeltelijk direct aan de epitheelcellen afgegeven, gedeeltelijk aan bijzondere cellen, die, in nissen tegen de epidermis aangelegen met uitloopers tusschen de basale cellen en door dunne bruggen met deze verbonden, het in de epidermiscellen overbrengen.

De opvatting van EHRMANN heeft geen aanhangers gevonden. NOTHNAGEL, RIEHL, KÖLLIKER, MEYERSON en LIST, nemen allen aan dat het zich verplaatsende cellen zijn, die het pigment naar de epidermis overbrengen. SCHMIDT meent dat men te veel alles aan cellen toeschrijft, volgens hem wordt ook vrij pigment door den lymphstroom naar de epidermis meegevoerd.

De schrijvers, die een eigen pigmentvorming door de epidermiscellen aannemen, laten zich weinig over de pigmentcellen in de cutis uit, alleen ontkennen zij het bestaan van verbindingen der epidermiscellen met deze of van cellen, die in het corium gelegen, uitloopers in de epidermis zenden of er zelf indringen. POST beschouwt de pigmentcellen der cutis als regulatoren die pigment gaan vormen, waar de epidermis de pigmentvorming, welke hij voor een eliminatie-proces houdt, niet alleen af kan.

Het is niet gelukt mikrochemisch een verschil tusschen het epidermis- en cutispigment aan te toonen; wel is het pigment der epitheelcellen fijner van korrel dan dat der coriumcellen, dit sluit evenwel niet uit, dat het identisch is: de bewering van POST dat het epidermispigment den vorm van staafjes zou hebben, en dat van de cutis dien van bollen, is door niemand bevestigd, wel tegengesproken.

Als argument voor het aannemen van een pigmentvervoer van de cutis naar de epidermis komt in de eerste plaats de anatomische verhouding van de normale gepigmenteerde huid in aanmerking, daar een directe waarneming van het transport, welke bewijzend zou zijn, onmogelijk is.

Het epidermispigment ligt hier voornamelijk in de basale laag, daarboven neemt het pigmentgehalte der epitheelcellen dadelijk sterk af. Er onder in het corium vindt men vooral in de nabijheid der vaten gepigmenteerde cellen, waarvan vele niet van gewone bindweefselcellen verschillen, enkele met uitloopers, en enkele groote ovale cellen met sterk pigmentgehalte, zoodat de kern dikwijls onzichtbaar is.

Zooals we zagen hebben nu volgens vele onderzoekers pigmentcellen der cutis uitloopers tusschen de basale epidermiscellen, of er liggen half in het corium half in de epidermis of geheel tusschen de basale cellen gepigmenteerde cellen, die ze niet voor epitheelcellen houden, maar voor cellen identisch met die in het corium. Het bestaan dezer verhoudingen wordt door andere schrijvers ontkend of niet vermeld. Een groote rol speelt hierbij de interpretatie der microscopische beelden, naarmate men meer of minder sceptisch gestemd is ten opzichte van dat binnendringen van cellen uit de cutis in de epidermis. Alleen voor het epitheel der slijmvliezen is men het er tot nu toe over eens, dat er cellen van uit het onder liggende weefsel onder normale omstandigheden tusschen de epitheelcellen dringen, terwijl wat de epidermis betreft alleen vaststaat, dat bij irritatieve toe-

standen leucocyten uit het corium tusschen de epitheelcellen kunnen voorkomen. Meyerson geeft aan dat, wanneer de cutis rijk aan pigment is, die leucocyten dan pigment kunnen bevatten, waardoor haar met uitloopers voorzien lichaam zichtbaar wordt. Maar afgescheiden nog van de vraag of die cellen tusschen de basale epithelien normaal voorkomen verdient het opmerking, dat bij een pigmentvervoer in omgekeerde richting, nl. van de epidermis naar het corium, dezelfde beelden moeten optreden en de sterke afname van het pigmentgehalte der hoogere epidermislagen nog beter verklaard wordt. De opvatting dat een pigmentvervoer in deze richting plaats heeft wordt door P. Carnot in zijne dissertatie voorgestaan, het pigment van het corium zou gedeeltelijk uit de epidermis afkomstig, gedeeltelijk door cutiscellen gevormd zijn.

Dat men in het corium het meeste pigment om de vaten vindt, bewijst geenszins, dat het daar gevormd wordt: bij getatoueerde huid vindt men na jaren ook, dat het ingebrachte pigment voornamelijk in cellen om de vaten van het corium ligt.

In den bulbus van het haar vindt men tusschen de epitheelcellen gepigmenteerde elementen met lange uitloopers, maar terwijl de voorstanders van de leer van het pigmenttransport deze voor uit de papil binnen gedrongen cellen houden of tenminste voor cellen die haar pigment uit de cutis ontvangen (Ehrmann), houden andere zooals Jarisch en Post vol dat het veranderde epitheelcellen zijn, die zelf pigment vormen. Weer anderen ontkennen dat het cellen zijn; zoo meent Unna dat de beelden van vertakte cellen ontstaan doordat tusschen de epitheel-

cellen vrij pigment ligt, terwijl KROMAYER ze voor in pigment veranderde protoplasma-vezels der epitheelcellen houdt. Volgens MERTSCHING ligt het pigment zelfs niet tusschen de cellen maar peripheer in de cellen tegen de naar elkaar toegekeerde wanden aan, waardoor het beeld van tusschen de cellen gelegen pigmentcellen ontstaat. MEYERSON zegt evenwel door maceratie vertakte cellen geïsoleerd te hebben.

Hetzelfde verschil van meening bestaat over de gepigmenteerde vertakte elementen, die men in de basale epidermislaag van allerlei zoogdieren vindt en die meest voor identisch met die der haren gehouden worden.

In elk geval komen elementen met zoo lange uitloopers in de normale menschelijke epidermis niet voor, zoodat al heerscht eenstemmigheid over hun aard en functie, dit toch nog slechts betrekkelijke waarde zou hebben.

Nog minder waarde hebben de anatomische verhoudingen bij de lagere gewervelde dieren waarop EHRMANN juist voornamelijk zijn theorie over het pigmentvervoer grondt. Ongerekend de tegenspraak, die zijne opvattingen o. a. van JARISCH uitgelokt hebben, is het onwaarschijnlijk dat de pigmentcellen in het corium bij den mensch te identificeeren zijn met de chromatophoren der amphibiëen, al geeft men ze denzelfden naam. Terwijl de laatste onder zenuwinvloed staan en door verplaatsing van haar pigment of door het uitsteken en intrekken van uitloopers tot kleursverandering aanleiding geven, is hiervan bij den mensch niets te vinden.

Groote beteekenis heeft men aan de experimenten van KARG gehecht als bewijs, dat de epidermiscellen haar pigment

uit het corium ontvangen. Hij transplanteerde huid van blanken volgens de methode van THIERSCH op een neger en omgekeerd, en zag dat in 't eerste geval de getransplanteerde epidermis zwart werd, terwijl ze in het tweede geval haar pigment verloor. De getransplanteerde blanke huid sneed hij met de omgevende huid uit, resp. na 4, 8 en 12 weken en de getransplanteerde negerhuid na 6 weken, waarna hij de uitgesneden stukjes microscopisch onderzocht.

Hij vond in de eerste gevallen in de aangegroeide epidermis tusschen de epitheelcellen draden van pigment die van het corium af tot midden in de epidermis reikten en niet anastomoseerden. Deze draden schenen dikwijls bij de cutis te eindigen, andere waren te vervolgen tot cellen op de grens van corium en epidermis of wel in de onderste lagen van de epidermis gelegen. Verder lagen in de bovenste laag van de cutis, vooral bij de vaten weinig of niet vertakte pigmentcellen. Waar de draden het talrijkst waren bevatten ook de epitheelcellen pigment in de verschillende lagen. Verder nam KARG het volgende waar. Soms bevonden zich, terwijl een pigmentdraad in een knop eindigde, in een nabij gelegen epitheelcel een menigte fijne pigmentkorrels in den vorm van een verstrooiingskegel van dien knop uitgaande, alsof deze gesprongen was en zijn inhoud in de epitheelcel had uitgestort of wat meer voorkwam, een uitlooper lag over een groote uitgestrektheid tegen een epitheelcel aan, het einde was vervloeid en opgelost in korrels die in het protoplasma van de epitheelcel lagen. Het scheen dat de epitheelcel actief het pigment opnam.

Al heeft KARG alles juist waargenomen en is het bijna zeker dat we hier te maken hebben met een toevoer van pigment, zoo is toch lang niet zeker dat dit proces met de normale pigmentatie gelijkgesteld mag worden. Zooals KARG zelf aangeeft komen in de normale gepigmenteerde huid geen zoo lange pigmentdraden voor. Bovendien is het nog onzeker of hier werkelijk ten slotte geen vervanging van de getransplanteerde epidermis door cellen afstammend van de omgevende plaats had, daar hij kerndeelingsfiguren in de gepigmenteerde cellen aan de peripherie waarnam en teekenen van degeneratie van de ongepigmenteerde cellen in het centrum van de getransplanteerde huidstukjes. Het zou dus mogelijk zijn, dat het hier een voorbijgaande abnormale toestand was.

Bij de getransplanteerde negerhuid had een pigmentvervoer in omgekeerde richting plaats; hier vond KARG na 6 weken alleen pigment in de hoornlaag en de in er onder gelegen cutis, uit het rete was het verdwenen.

Eigenaardig is dat hier het getransplanteerde stukje huid in de eerste 20 dagen een zoom van gepigmenteerd, zij het dan ook lichter gekleurd epitheel, nieuw gevormd had. Daar het schilferde, is evenwel ook hier niet uitgesloten, dat het ten slotte toch door producten van de omgevende huid vervangen is.

Deze laatste opvattingen vinden steun in hetgeen LOEB en CARNOT waarnamen bij transplantatie van gepigmenteerde stukjes epidermis in defecten van ongepigmenteerde huid en omgekeerd bij cavia's. De gepigmenteerde stukjes groeiden niet alleen gemakkelijk vast, maar breidden zich zelfs, het oorspronkelijke epitheel verdringend, in de peri-

pherie uit, terwijl de ongepigmenteerde, al groeiden ze in den beginne vast, ten slotte door de regenereerende omgevende gepigmenteerde epidermis verdrongen werden. Loeb en Carnot vonden bij microscopisch onderzoek geen aanduidingen, dat het epitheel zijn pigment uit het corium ontving, integendeel trad eerst, nadat de epidermis reeds gepigmenteerd was, in de er onder gelegen cutis pigment op. Waar een gepigmenteerd stukje huid niet stand hield maar weer verdween vond Carnot, nadat de omgevende huid geregenereerd was, het pigment in 't corium terug. Bij de cavia vertoont, zooals uit deze proeven blijkt, de gepigmenteerde epidermiscel een groot verschil in vitaliteit met de niet gepigmenteerde, terwijl het uitgroeien der getransplanteerde gepigmenteerde stukjes tegen het aangevoerd worden van het pigment pleit. Al is het nu niet geoorloofd om hetgeen bij de cavia gevonden werd direct op den mensch toe te passen, wat reeds daaruit blijkt, dat zoo omschreven gepigmenteerde en ongepigmenteerde vlekken, als de cavia bezit, normaal bij den mensch niet voorkomen, zoo maken deze proeven, vooral daar de resultaten zooveel overeenkomst met die van Karg vertoonen het toch onzeker of de opvatting van deze laatste juist is.

Pathologische pigmentaties, waarbij stellig pigment buiten de epidermis gevormd werd, heeft men ook aangehaald als steun voor de opvatting dat de normale pigmentatie der epidermis door aangevoerd pigment plaats heeft. Meer dan de mogelijkheid van dit proces kunnen ze evenwel nooit bewijzen. Bovendien moet dan nog, wat slechts zelden het geval is, duidelijk het anatomische beeld van een pig-

menttransport naar de epidermis aanwezig zijn, anders is ook in deze gevallen nog niet uit te sluiten, dat de epidermis zelf pigment is gaan vormen. Bij morbus Addisonii, waar zooals Nothnagel en Ziegler aangeven, duidelijk gepigmenteerde cellen in het corium met uitloopers tusschen de basale epitheelcellen voorkomen, maar waar de plaats van pigmentvorming niet met zekerheid bekend is, is gelijk von Kahlden terecht opmerkt uit het anatomisch beeld niet uit te maken of een pigmentvervoer naar of van de epidermis plaats heeft.

Wat de argumenten voor de eigen pigmentvorming door de epidermiscellen betreft: men heeft aangetoond dat er epitheelcellen zijn die zelfstandig pigment kunnen vormen. Bij allerlei embryonen nam men epitheel waar, dat gepigmenteerd was, terwijl het onderliggende bindweefsel vrij van pigment was. Post zag bij embryonale en regenereerende haren reeds pigment in het epitheel, voordat de papil nog pigment bevatte en eveneens heeft volgens Schwalbe bij het hermelijn de zomerhaarwisseling plaats zonder dat in de cutis pigment voorkomt.

Kaposi toonde aan dat voor vele pathologische pigmentaties de toevoeringstheorie onvoldoende is, zoodat daar een chromatopoëtische werkzaamheid der epitheelcellen aangenomen moet worden.

Jarisch meent een ontstaan uit de kernsubstantie te mogen aannemen.

De ligging van het pigment in de epitheelcellen tegen den kern aan geeft evenwel geen grond voor een besluit in eenige richting. Bij getatoueerde huid nam ik nl. waar, dat het hier zeker van buiten ingevoerde pigment daar, waar

het door epitheelcellen opgenomen was, ook tegen de kern aanlag. Dit pigment was blijkbaar bij het tatoueeren direct in de epidermis gebracht.

Experimenteel een transport van pigment van het corium naar de epidermis tot stand te brengen is nog niet gelukt.

Carnot injicieerde bij konijnen en cavia's emulsies van pigment onder de huid, in de venen en in de peritoneaalholte, maar verkreeg daarbij nooit pigmentatie der epidermis.

Evenmin gelukte het Vuilleumier, die bij konijnen subcutaan stukjes van een in alcohol gehard melanosarcoom implanteerde. De hier opgewekte toestanden wijken evenwel zoo geheel van de normale af, dat het verkregen negatieve resultaat niet als een bewijs tegen het bestaan van een pigmenttransport naar de epidermis dienst kan doen.

Ten slotte zij nog opgemerkt dat voor de pigmentcellen der normale cutis door de schrijvers zonder meer wordt aangenomen, dat ze haar pigment zelf vormen. Zelfs Carnot, die een transport van het pigment van de epidermis naar de cutis aanneemt, houdt dit voor vaststaande. Toch weet hij slechts een geval van naevus aan te voeren als voorbeeld dat de cellen der cutis gepigmenteerd zijn, terwijl de epidermis geen pigment bevat. In de normale ongepigmenteerde huid zijn gepigmenteerde bindweefselcellen zoo ze voorkomen, zeer zeldzaam. Wel vindt men op andere plaatsen, nl. in de pia mater en chorioidea, bindweefselcellen wier pigmentatie met zekerheid als gevolg van eigen pigmentvorming aangenomen mag worden, maar het is de vraag of die

cellen, vooral die der chorioïdea, met de pigmentcellen der cutis geïdentificeerd mogen worden, zooals Ribbert doet. Men kan nog aanvoeren dat zich uit de pigmentcellen der cutis tumoren ontwikkelen, wier cellen pigment vormen maar ook hierover heerscht, zooals we later zullen zien, nog geen eenstemmigheid.

Slechts Schmidt neemt aan dat het pigment noch in de epidermis noch in de cutis gevormd wordt, maar van elders wordt aangevoerd door de bloedbaan en in de cutis in de lymphspleten overgaat. Volgens de andere schrijvers vindt men evenwel bij normale pigmentatie noch in het bloed noch in de cutis vrij pigment.

Men is het ook nog niet eens over den aard der pigmentcellen der cutis. De meeste schrijvers noemen ze „Wanderzellen" waarbij sommigen zooals Kölliker op den voorgrond stellen dat het bindweefselcellen zijn, terwijl andere ze voor leucocyten houden. Maar terwijl velen schijnen aan te nemen dat de gewone bindweefselcellen der cutis onder zekere omstandigheden pigment kunnen vormen, waarbij vooral haar ligging ten opzichte der vaten een rol zou spelen, zijn er anderen, die ze voor een bijzonder soort cellen houden, die zich juist door haar vermogen pigment te kunnen vormen van de gewone cellen onderscheiden. Dit is vooral door Ribbert, Ehrmann en Raymond duidelijk aangegeven. De meeste schrijvers laten zich er niet nader over uit. Zooals ik reeds vermeldde, geeft men over 't algemeen aan de pigmentcellen der cutis den naam chromatophoren, enkelen zooals Duval spreken van chromoblasten, Ehrmann noemt ze melanoblasten.

Uit dit alles blijkt dat het nog geen uitgemaakte zaak

is, hoe de normale pigmentatie der epidermis tot stand komt en of er een transport van pigment in de eene of de andere richting onder normale omstandigheden plaats heeft.

Daarom is het van belang een geval te beschrijven, waarbij men met zekerheid mag aannemen dat de pigmentatie der epidermis door van uit de cutis aangevoerd pigment is ontstaan en na te gaan in hoeverre dit eenig licht omtrent het normale proces kan geven.

EERSTE HOOFDSTUK.

GEVAL.

In de praeparaten-verzameling van het Boerhaave Laboratorium bevindt zich sedert 1888 een groote teen geexarticuleerd wegens melanosarcoom van het nagelbed benevens eenige groote melanotische lymphklieren uit de inguinaalstreek. Merkwaardig is hierbij dat de huid op den top van den teen, die overigens niet veranderd schijnt, op eenigen afstand van den tumor een kleine grijze vlek vertoont, waarbij, zooals nader onderzoek leerde, de epidermis pigment bevat.

Klinisch is van het geval het volgende bekend.

Twee jaar voor de operatie vertoonde zich onder den nagel van den rechter grooten teen een zwart plekje dat langzamerhand onder den nagel uitgroeide. Ruim veertig maal werd het door den behandelenden medicus uitgekrabd of met arsenicum pasta gecauteriseerd. Telkens trad recidief op. Eenige weken voor de operatie trad in de lies een pseudofluctueerende tumor op, welke bleek te bestaan uit een grooten tumor met een paar kleinere daarnaast. Bij proefpunctie kwam zwart korrelig bloed

met eenige pigmentschollen er in te voorschijn. De diagnose luidde: Melanosarcoma digiti I et glandul. inguin.

1 Maart 1888 exarticuleerde Prof. v. ITERSON den teen en werden de lymphklieren en masse geextirpeerd. Er volgde voorspoedige afebriele genezing.

Het vlekje op den top van den teen werd voor de operatie niet opgemerkt, wat niet te verwonderen is, daar het door zijn niet intense kleur weinig in het oog valt. Uit de klinische gegevens is dus niet op te maken, welk verband er bestaat tusschen deze epidermispigmentatie en den tumor. We zijn hiervoor geheel op de anatomische verhoudingen aangewezen.

Macroscopische beschrijving.

De tumor is gelegen onder de rechter helft van het nagelbed. Zijn grootte is, doordat er reeds vele stukjes ter onderzoek aan ontnomen zijn, niet goed meer te beoordeelen. Veel meer dan erwtgroot schijnt hij niet geweest te zijn. De tumor is naar alle zijden scherp begrensd behalve naar voren. Daar komt hij aan den voorrand van het nagelbed als een necrotische massa aan het oppervlak. In de diepte reikt hij tot op het been. De nagel is wat zijn linker helft betreft normaal, de rechter helft is nog wel aanwezig maar week en niet hard genoeg verhoornd. Rechts van den nagel komt ook necrotisch weefsel voor, dat evenwel niet met den tumor samenhangt, waarschijnlijk is dit de genecrotiseerde nagelplooi. Terwijl aan den voorrand van het nagelbed, de huid normaal van kleur is, ziet men op ± 5 mM. van dien rand verwijderd op den top van den teen een grijze vlek.

Deze zet zich van den tumor af 1 cM. verder voort en is ± $2^1/_2$ cM. breed. Zij verheft zich niet boven het huidoppervlak en vertoont ook verder behalve de kleur geen verschil met de omgevende huid. Ook op doorsnede is geen samenhang tusschen de pigmentvlek en het melanosarcoom waar te nemen.

Microscopische beschrijving [1]).

De Nieuwvorming.

Beschouwen we in de eerste plaats het melanosarcoom zelf. Het is niet gemakkelijk een duidelijk inzicht van zijn structuur te krijgen. Hier en daar is eenigszins een rangschikking in bundels van spoelvormige cellen waar te nemen. Op andere plaatsen zijn de cellen meer rond zonder dat men een duidelijken indruk krijgt, hier met dwars doorgesneden bundels te doen te hebben. Grootere vaten zag ik niet, zoodat de verhouding tot deze ook niet is na te gaan. Slechts een enkele capillair met eenigszins verdikte endotheliën verloopt in de richting der bundels. De cellen zijn over het algemeen groot en hebben een groote blaasvormige kern met meerdere donkere kernlichaampjes. Bindweefselstroma is hier en daar als dunne schotten in de bundels aanwezig. Moest dit melanosarcoom tot een der soorten van sarcomen teruggebracht worden dan zou ik het tot de grootcellige spoelcellen-sarcomen rekenen.

Tusschen de sarcoomcellen liggen vele mono- en polynucleaire leucocyten.

1) Van het in alcohol gehard praeparaat werden verschillende stukjes in celloïdine ingesloten. De kleuring der sneden geschiedde gedeeltelijk met haemaloxyline en eosine, gedeeltelijk met borax carmijn.

Wat de pigmentatie van den tumor betreft, deze is zeer onregelmatig verspreid. Vele der sarcoomcellen bevatten in het geheel geen pigment. Andere zijn licht gepigmenteerd, waarbij aan sommige één, aan enkele meerdere gepigmenteerde uitloopers waar te nemen zijn. Weer andere zijn sterker gepigmenteerd, maar de ongepigmenteerde kern is nog duidelijk waar te nemen en verschilt niet van die der andere sarcoomcellen. Het meeste pigment ligt evenwel in ronde of ovale of ook wel langgerekte en onregelmatige elementen, die òf afzonderlijk òf in groepen bijeen onregelmatig in het sarcoom verspreid liggen. Een kern is daarin niet te zien, zoodat niet uit te maken is of het gepigmenteerde cellen of klompen vrij pigment zijn. In een met chloorwater niet geheel ontkleurd praeparaat, waar ze nog door een lichte bruine kleur te herkennen zijn, blijken vele sterk gepigmenteerde sarcoomcellen te zijn, aan andere is ook dan nog geen kern waar te nemen, terwijl sommige, nl. de groote ronde pigmentbollen, een kern vertoonen kleiner dan die der sarcoomcellen. Deze cellen zijn waarschijnlijk z. g. pigmentkorrelkogels, phagocyten die pigment van den tumor opgenomen hebben. Men vindt dit laatste ook als losse korrels tusschen de cellen en in leucocyten. Bovendien vertoonen de langgerekte cellen der bindweefselschotten en de capillairendotheliën hier en daar pigmentatie.

Een gedeelte van den tumor is necrotisch. Dit is sterk gepigmenteerd; men vindt grootere en kleinere pigmentklompen en korrels. Hier en daar zijn er kernen van leucocyten in waar te nemen.

In een frontale coupe door een stuk van den tumor, dat begrensd wordt van boven door het nagelbed en aan een zijde door de huid van de rechterzijde van den teen, zien we dat de tumor gedeeltelijk onmiddellijk tegen het epitheel van het nagelbed aanligt, gedeeltelijk er van gescheiden is. Waar hij niet tegen het epitheel aan ligt, is het tusschen gelegen weefsel rijk aan vaten en sterk geinfiltreerd met kleine cellen. Deze zijn veel kleiner dan de melanosarcoomcellen en hebben een kern die groot is in verhouding tot het cellichaam, dat donker gekleurd is. Van de gewone leucocyten verschillen deze cellen door hun lichter gekleurden grooteren kern en duidelijk gekleurd cellichaam. Waarschijnlijk hebben we hier te doen met een chronisch ontstekingsinfiltraat. Daar men het over den aard der cellen hiervan nog niet eens is, zullen we daarop hier ook niet verder ingaan. Ook in de papillen van het nagelbed komen deze zelfde cellen voor. Er tusschen zijn de donkere kleine kernen van mono- en polynucleaire leucocyten waar te nemen.

Naar de zijde van de huid is de tumor scherp begrensd door fibrillair bindweefsel, waarin breede lagen van de zooeven genoemde cellen. Deze zetten zich langs het nagelbed naar boven voort en gaan daar over in de necrotische nagelplooi. Buiten deze lagen, die een soort kapsel om den tumor vormen, vindt men naar de huid toe, zoowel in het onderhuidsvetweefsel als verder tot in het corium om de kleine arteries telkens ophoopingen van cellen, die geheel met de andere kleine cellen overeenstemmen. Er tusschen liggen weer leucocyten, waarvan ook ophoopingen in den vorm van afzonderlijke in-

filtraten voorkomen. Van de papillen van de huid zijn slechts enkele meer celrijk dan normaal. Het epitheel vertoont geen verandering, er liggen slechts enkele leucocyten tusschen de epitheelcellen. Ook het epitheel van het nagelbed is weinig veranderd, de verhoorning schijnt alleen vertraagd en de nagel is gedeeltelijk uiteengevallen. Op de eene plaats meer, op de andere minder, komen tusschen de epitheliën polynucleaire leucocyten voor, en ook mononucleaire met ronde of langgerekte kern. We vinden dus dat de geheele omgeving van den tumor in toestand van ontsteking verkeert.

De pigmentatie strekt zich weinig ver buiten den tumor uit. Ze gaat niet verder dan de besproken cellen- en bindweefsellagen die den tumor als een kapsel omgeven. Men vindt hier het pigment, behalve in enkele grootere klompen of cellen, meer in kleinere, waarvan het evenmin uit te maken is of het gepigmenteerde cellen of wel klompjes vrij pigment zijn. Verder ziet men losse korrels tusschen de celhoopen en de bindweefsel-fibrillen; terwijl ook vele langgerekte bindweefselcellen pigment bevatten.

Ook daar waar het epitheel van het nagelbed tegen den tumor aanligt is de pigmentatie niet tot deze beperkt gebleven: hier is in de epitheellaag eenig pigment waar te nemen. Het ligt tusschen de epitheelcellen als enkele vrije korrels of als hoopjes van meerdere korrels. Bij deze laatste vindt men meest een kleine donkere kern, zoodat het den indruk maakt alsof men met gepigmenteerde leucocyten te doen heeft. Die pigmenthoopjes zijn rond of lang gestrekt, dikwijls met een lichte hof. Slechts op een enkele plaats zag ik een stervormig element met

drie uitloopers. Draden van pigment, zooals we ze later zullen bespreken, zijn er in het geheel niet.

Deze pigmentatie van het epitheel van het nagelbed is zeer gering en komt slechts in die praeparaten en op die plaatsen voor, waar het epitheel onmiddellijk tegen den tumor aanligt.

De huid van de zijvlakte van den teen is geheel vrij van pigment.

De Pigmentvlek.

Nadat we den tumor met zijn onmiddellijke omgeving beschreven hebben, gaan we nu over tot de beschrijving van de pigmentvlek op den top van den teen. Ik onderzocht een paar stukjes die het voorste gedeelte van het nagelbed en den daarheen gekeerden rand van de vlek benevens de daartusschen gelegen ongepigmenteerde huid met onderhuidscelweefsel bevatten. Behalve deze onderzocht ik ook stukjes uit de andere zijde van de pigmentvlek met de daaraan grenzende, dus verder van den tumor afgelegen, ongepigmenteerde huid. De stukjes werden in de sagittale richting van den teen gesneden, men ziet daardoor in elke snede al de genoemde deelen die ze bevatten.

Het blijkt dat het voorste deel van het nagelbed geheel necrotisch is, een gedeelte het meest naar den tumor toe is sterk gepigmenteerd, zoodat we hier waarschijnlijk met een necrotisch deel van den tumor zelf te doen hebben; daarop volgt een necrotisch ongepigmenteerd gedeelte, gelijkend op de vroeger vermelde necrotische rechter nagelplooi. Dit strekt zich uit tot waar het epitheel van de huid begint.

In de eerste plaats kwam het er op aan na te gaan of de huid behalve de abnormale pigmentatie nog andere afwijkingen vertoonde, en daar het pigment dit onderzoek op sommige plaatsen zeer bemoeilijkte, nam ik mijn toevlucht tot chloorwater om het te ontkleuren. Behalve dat ze minder goed met eosine kleurbaar waren leden de praeparaten er niet door.

Beschouwen we in de zoo gebleekte praeparaten eerst de epidermis, dan valt geen structuurverschil waar te nemen tusschen de epidermis, die gepigmenteerd geweest is, en het ongepigmenteerde gedeelte. Ze is breed zooals op de plaats van waar de stukjes afkomstig zijn te verwachten was, wat zoowel van de dikte van het rete Malpighii als van de hoornlaag afhankelijk is. Waar de palissadenlaag juist loodrecht getroffen is, vertoont ze zich als een eencellige regelmatige laag van cylindercellen, slechts op enkele plaatsen liggen tusschen deze cellen andere smalle met een langgerekte donkerder gekleurde kern, loodrecht op de epidermis-coriumgrens staande. Ook komen in vele basale cellen vacuolen voor, waarbij de kern den vorm van een halve maan heeft aangenomen. De rifcellenlaag vertoont geen afwijkingen. De riffen zijn zeer duidelijk en de kernen goed kleurbaar. Ook in enkele rifcellen vindt men vacuolen en ingedrukte kernen. Tusschen de rifcellen liggen verspreid enkele donkere meest platte en langgerekte, soms meer ronde kleine kernen, nu en dan door een lichte hof omgeven, blijkbaar leucocyten.

De granulaire laag is zeer duidelijk, drie tot vijf cellen breed en ook het keratohyaline gehalte vertoont geen verschil wat gepigmenteerde en ongepigmenteerde huid betreft.

Evenmin valt er iets van de hoornlaag te zeggen. Ze vertoont een regelmatige lamellaire bouw. Dat ze zeer breed is werd reeds boven vermeld.

Terwijl bij de beschrijving van de epidermis geen afzonderlijke vermelding van de plaats der stukjes behoefde gemaakt te worden, valt er bij het corium op verschillen te wijzen. Het valt in de eerst vermelde stukjes, die de verbinding tusschen tumor en pigmentvlek bevatten, dadelijk op door zijn rijkdom aan cellen, die onder het ongepigmenteerde gedeelte van de epidermis nog grooter is dan onder het gepigmenteerde of beter gezegd, naarmate men zich van den tumor verwijdert, afneemt.

Beschouwt men de verhoudingen nader dan valt het volgende op te merken: Men vindt om vele sub-papillaire arteries of meer nog om groepjes van kleine arteries, waarvan de endotheliën gezwollen zijn, blijkbaar in de mazen van het perivasculaire weefsel opgehoopt, kleine donkergekleurde cellen met kernen van ongelijke grootte, meest ovaal of rond, soms twee in een cel. Er tusschen liggen enkele smalle langgerekte kernen in allerlei richting, evenwel soms in twee rijen gerangschikt, zoodat men den indruk krijgt dat een capillair in de lengte getroffen is. De perivasculaire celhoopen zijn eenigszins omschreven. Andere celnesten ziet men, waarin het zeer onduidelijk is dat er vaten in verloopen; ook liggen hier en daar slechts enkele dier cellen bijeen. Deze cellen zijn dezelfde die ik vroeger in de onmiddellijke omgeving van den tumor beschreven heb. Ook enkele gewone leucocyteninfiltraten liggen er, vooral onder het ongepigmenteerde gedeelte der epidermis, in de nabijheid van het necrotische

nagelbed, terwijl verder leucocyten verspreid in het corium voorkomen.

De celhoopen, ik dus voor chronische-ontstekingsinfiltraten houd, raken hier en daar de epidermis onder aan een interpapillaire epitheellijst, verder dringen ze ook in vele papillen. Ze liggen dan in het centrum om de papillaire vaten, waarvan men de langgestrekte in de lengterichting der papil loopende endotheelkernen er tusschen ziet. In de papillen en ook onder de meeste epitheellijsten zijn de celhoopen van de epidermis gescheiden door een laag fijnfibrillair bindweefsel, met weinige langgerekte kernen, die evenwijdig met de epidermisgrens gelegen zijn. Alleen in den top van enkele papillen is het alsof deze kernen loodrecht op die grens staan en zelfs gedeeltelijk tusschen de epitheelcellen liggen. Dit beeld is waarschijnlijk daarvan afhankelijk, dat de papil niet in de richting van haar as getroffen is. Nergens zag ik het, waar de palissadenlaag juist loodrecht getroffen was; daar liggen de bindweefselkernen evenwijdig aan de epidermisgrens. De enkele donkere kernen die tusschen de palissadencellen gevonden werden, stonden dus loodrecht op de richting der bindweefselcellen en zijn hoogstwaarschijnlijk, evenals de hooger op tusschen de epitheelcellen voorkomende, kernen van leucocyten.

Tusschen de celhoopen en in de meeste papillen vertoont het corium verder normale structuur, met name is er geen spoor van nieuwvorming waar te nemen.

In het corium der andere stukjes die het gedeelte van de vlek bevatten, het verst van den tumor verwijderd, met de aangrenzende ongepigmenteerde huid, komen slechts

onder het gepigmenteerde deel der epidermis nog enkele groepjes kleine arteries met de beschreven cellen omgeven voor. Overigens vertoont het corium hier geen afwijkingen.

Ook om de kleine arteries van het onderhuidscelweefsel vindt men in de nabijheid van den tumor dezelfde celhoopen, terwijl deze verder op niet meer voorkomen.

We zien dus dat de ontsteking, die we in de onmiddellijke omgeving van den tumor aantroffen, zich in de huid voortzet, juist zoover als de pigmentvlek reikt.

Hoe staat het nu met de ligging van het pigment in de vlek.

Het lijkt mij het beste deze te bespreken, zooveel mogelijk van de diepte naar het oppervlak gaande en te beginnen met de stukjes, die de huid van den voorrand van het nagelbed tot in de vlek bevatten.

Het stratum subcutaneum is geheel vrij van pigment. De beschrijving van de verhouding in het corium levert groote moeielijkheid op. Het pigment ligt hier verre van gelijkmatig verspreid.

Reeds bij kleine vergrooting vallen eenige donkere pigmentophoopingen op, die bij sterker vergrooting soms uit twee, meestal uit meer groote pigmentklompen blijken te bestaan (fig. 1). Deze zijn van ronde, meest meer onregelmatigen vorm, sommige met een breeden korten uitlooper. De kleur van het pigment is geelbruin, donker of lichter naarmate van de dichtheid, en bij sterkere vergrooting kan men grove korrels onderscheiden.

In sommige pigmentklompen is één of ook wel meer dan

één kleine donkere kern waar te nemen. Of daaruit besloten mag worden dat we hier met groote met pigment gevulde cellen te doen hebben, is lang niet zeker. In de gebleekte praeparaten zag ik geen cellen zoo groot als deze pigmentklompen. Sommige gelijken op de in den tumor beschreven pigmentkorrel-kogels, de meeste op de onregelmatige pigmentklompen die eveneens in den tumor, vooral ook in het necrotische gedeelte aangetroffen worden.

Verreweg de meeste pigmenthoopen liggen onder de gepigmenteerde opperhuid, slechts enkele onder het ongepigmenteerde deel. Ze liggen op ongelijken afstand van de epidermis, meëst in of op de grens van de vroeger beschreven celhoopen, maar ook wel in het gewone celarme bindweefsel. Een nadere betrekking tot de vaten is niet waar te nemen; daar de klompen in de vaatrijke subpapillaire laag liggen zijn er altijd wel vaatjes in de buurt te vinden. Het schijnt dat ze vrij in het weefsel liggen, slechts in enkele praeparaten nam ik waar dat onder het ongepigmenteerde deel van de epidermis een pigmentklomp in eene met endotheel bekleede holte, waarschijnlijk een lymphevat lag.

Tusschen de pigmentklompen en de epidermis vindt men in een, de klompen met de epidermis verbindende, strook een aantal veel lichtere kleine pigmenthoopjes, sommige rond, andere meer lang gerekt in de richting naar de epidermis, sommige met een uitlooper die kort en breed doch nooit zoo lang is als de pigmentdraden, die later in het epitheel beschreven zullen worden. In sommige is een kern waar te nemen, zoodat het blijkbaar gepigmenteerde cellen zijn, andere doen meer aan klompjes

vrij pigment denken. Er tusschen liggen verder korrels vrij pigment, alles zonder regelmaat dooreen. (fig. 2).

Wat deze kleine gepigmenteerde cellen betreft, ligt het voor de hand ze wegens haar onregelmatigen vorm en kleine donkere kern voor leucocyten te houden. Waar de pigmentklompen in een celnest liggen, zijn verscheidene van de cellen hiervan gepigmenteerd, terwijl ook enkele bindweefsel-cellen in de strook pigmentatie vertoonen.

Ook onder de groote pigmentklompen vindt men, doch in geringer aantal, hier en daar dezelfde gepigmenteerde cellen en losse korrels en pigmenthoopjes.

Het is dus alsof er van het subcutane weefsel naar de epidermis dwars door de cutis strookvormige banen voorkomen, waarin groote pigmentklompen, pigmenthoudende cellen en losse korrels pigment gelegen zijn.

Van die banen zijn er verscheidene, maar bovendien zijn er ook nog banen, waarin de groote pigmentklompen ontbreken.

Omtrent de ligging dier banen valt op te merken, dat ze steeds in het verlengde van de interpapillaire epitheellijsten liggen en reeds hier zij vermeld, dat ze zich ook door de geheele dikte van de epidermis als strooken van sterkere pigmentatie voortzetten. (fig. 1).

De pigmentbanen zijn van elkaar gescheiden door andere die zoo goed als geen pigment bevatten, alleen ligt er hier en daar een enkele groote pigmentklomp in. Deze ongepigmenteerde banen zetten zich voort in de papillen en, hoewel minder duidelijk, in de daarboven gelegen epidermis.

De papillen bevatten dus geen pigment, alleen zijn

enkele van de lang gerekte cellen van de grenslaag gepigmenteerd.

Dit alles geldt voor dat gedeelte van het corium waarboven de gepigmenteerde epidermis te vinden is; in het gedeelte van deze snede dat bedekt is met ongepigmenteerde epidermis komen slechts hier en daar enkele pigmentklompen voor, zooals we straks reeds aangaven.

Alvorens nu tot het onderzoek van de pigmentverhouding der grenszône van het corium tegen het epitheel over te gaan, lijkt het mij 't best, eerst de pigmentatie van de epidermis te beschrijven. Het valt in de eerste plaats op dat de pigmentatie in de basale laag niet overal even sterk is. Er komen midden in de pigmentvlek plekjes voor waar het pigment geheel ontbreekt, zooals in 't epitheel van den uitvoergang van een zweetklier en op de toppen der meeste papillen. Het sterkst is ze onder in de interpapillaire epitheellijsten, waaronder, zooals we vroeger zagen het corium ook het rijkst aan pigment is, terwijl ze naar den top der papillen afneemt. Op de sterkst gepigmenteerde plaatsen is het niet mogelijk een inzicht in de verhouding te krijgen. Men ziet niets dan een bruine laag, waar de kernen der basale cellen doorheen schemeren. Op andere plaatsen maken de vele vacuolen het beeld onduidelijk.

Beschouwt men een minder sterk gepigmenteerd gedeelte, dan maakt het den indruk alsof de cellen door fijne draden van pigment, waarin grootere korrels onregelmatig verspreid liggen, omsponnen zijn, terwijl ook in enkele cellen losse pigmentkorrels schijnen te liggen.

Boven de basale laag wordt de verhouding duidelijker. Doordat hier de riffen een goed zichtbare grens der cellen aangeven en niet alle intercellulair-ruimten gepigmenteerd zijn, is er hier geen twijfel mogelijk, of er liggen draden van pigment tusschen de cellen. Deze draden zijn zeer ongelijk van dikte, vele glad, andere vertoonen rozenkransvormige aanzwellingen of bestaan duidelijk uit in een rij gerangschikte korrels. Slechts een enkele vertoont in de onderste lagen een verbreeding die aan een cellichaam doet denken. Vele zijn ver te vervolgen, van andere treft men slechts een kort stuk aan. De draden loopen in periphere richting soms vrij recht, meest duidelijk de intercellulaire ruimten volgend, ze anastomoseeren hooger op niet en vertakken zich slechts zelden. Vele buigen zich aan het einde om een epitheelcel om en eindigen kolf- of knopvormig.

De meeste en de langste pigmentdraden stijgen uit den bodem der intercellulaire epitheellijsten op, maar ook van de zijkanten der papillen dringen kortere tusschen de epitheliën; alleen op de toppen der papillen ontbreken ze dikwijls geheel. Ze eindigen op verschillende hoogte, maar hooger dan 4 à 5 celrijen van het stratum granulorum af reiken slechts enkele. Daarboven vindt men nog enkele losse pigmentkorrels tusschen de cellen, maar over 't algemeen ligt daar geen pigment meer tusschen de epitheliën.

Ook in de meeste rifcellen komt pigment voor. Dat ligt meest centraal in de cel opgehoopt, zoodat het nu eens peripheer d. w. z. naar het huidoppervlak toe op de kern ligt, dan weer de kern bedekt of ook wel om

de kern ligt. Deze verschillende beelden zijn mogelijk alleen daarvan afhankelijk, dat de cellen verschillend door de snede getroffen zijn.

De meeste en sterkst gepigmenteerde epitheliën vindt men daar, waar ook de intercellulaire pigmentdraden het talrijkst zijn, dus in de interpapillaire epitheellijsten en daarboven. In de diepere lagen liggen er ongepigmenteerde cellen tusschen en zijn vele slechts weinig gepigmenteerd, maar naar het oppervlak neemt haar pigmentatie toe op de hoogte waar de uiteinden der pigmentdraden te vinden zijn. Daar zooals ik aangegeven heb deze draden op verschillende hoogte eindigen, is dit ook het geval met het voorkomen der celpigmentatie. Daarboven bevatten bijna alle cellen pigment. Naar de toppen der papillen toe neemt het aantal der pigmentdraden en ook de pigmentatie der rifcellen af, terwijl deze alleen boven de toppen der papillen dikwijls geheel ontbreekt. Zoo vindt men dus in de rifcellenlaag de reeds vroeger vermelde banen, waarbij de gepigmenteerde evenwel zeer verbreed zijn ten koste der ongepigmenteerde, terwijl de afscheiding soms zeer onduidelijk is.

Door de granulaire laag en de hoornlaag zetten zich deze banen verder voort. In de laatste wordt de afscheiding weer duidelijker. Men vindt daar het pigment in de inzinkingen, die met de interpapillaire epitheellijsten overeenstemmen, terwijl de boven de papillen gelegen gedeelten, die er tusschen liggen, slechts sporadisch wat pigment bevatten.

Een overgang van de pigmentdraden in de epitheelcellen zag ik niet. De draden eindigen meest plotseling

of schijnen in losse korrels tusschen de epitheliën uiteen te vallen. Slechts in enkele gevallen was met immersie een verbinding van het pigment in een cel met het er buiten gelegene door eenige fijne pigmentkorreltjes waar te nemen.

Het pigment in de epidermis is over het algemeen fijner dan dat van het corium; grovere korrels komen er evenwel ook in voor.

Gaan we ten slotte nog de grenszône van het corium en de epidermis na, om te zien of er iets naders is waar te nemen omtrent het verband tusschen het corium- en het epidermispigment, waarop de grovere verhouding der pigmentatie wijst.

Waar zooals in 't gebleekte praeparaat beschreven is de grens gevormd wordt door fibrillair bindweefsel met langgerekte kernen bevatten enkele der cellen hiervan pigment. Deze liggen evenwel meest evenwijdig aan de grens, en ik zag nooit dat ze dan een uitlooper in de epidermis zonden. Alleen in de toppen van enkele papillen, waar we in 't gebleekte praeparaat ook de kernen naar het epitheel gericht zagen, lijkt het er op of deze gepigmenteerde bindweefselcellen of een uitlooper ervan tusschen de epitheelcellen liggen, evenwel niet hooger dan de basale lagen. Onder de interpapillaire epitheellijsten, waar de celhoopen de epidermis raken liggen enkele groote pigmentklompen, meer kleinere, losse korrels en enkele gepigmenteerde leucocyten vlak bij het epitheel. Al is er wel eens een kleine uitlooper daaraan waar te nemen, zoo zag ik toch geen die in de epidermis drong. Kortom ik zag nergens dat een pigmentdraad in verband stond met een

in het corium gelegen cel. Op enkele plaatsen is het alsof de draden even in het corium dringen, meer gelijkt het alsof ze, onder de epitheelcellen langs, met elkaar in verbinding staan. Dit laatste is vooral het geval met de draden die van de zijkanten der papillen uitgaan, waardoor enkele langs de epitheelgrens tot onder in de epitheellijst zijn te vervolgen.

Het verdient nog opmerking, dat de pigmentatie der epidermis aan den naar den tumor toegekeerden rand van de vlek plotseling geheel ophoudt en dat er tusschen de vlek en den voorrand van het nagelbed geen spoor van pigment in de epidermis wordt gevonden.

De verhoudingen van het pigment in de sneden die het gedeelte van de vlek te zien geven, dat het verst van den tumor verwijderd is, behoeven slechts kort besproken te worden.

Terwijl het meest naar 't centrum der vlek toe de pigmentatie van corium en epidermis nog hetzelfde beeld vertoont als in 't voorgaande uitvoerig beschreven is, neemt ze naar den rand der vlek langzamerhand in intensiteit af. De groote pigmentklompen ontbreken ten laatste, alleen dicht tegen eenige epitheellijsten liggen nog enkele korrels en gepigmenteerde cellen. Ook de lengte en het aantal der draden neemt gaandeweg af en tegelijk daarmede het aantal der gepigmenteerde epitheelcellen, zoodat men aan den rand der vlek in een epitheellijst nog slechts wat korte pigmentdraadjes tusschen de ongepigmenteerde epitheelcellen ziet liggen.

Ten slotte zij nog vermeld dat ik ook sneden maakte evenwijdig aan de oppervlakte van de huid door het sterkst gepigmenteerde gedeelte van de vlek.

De papillen bevatten geen pigment. In enkele zijn de om de vaten beschreven celhoopen te zien. Waar het corium dieper getroffen is, ziet men deze laatste om vele arteries, en vindt men daar ook de grootere pigmentklompen en de kleinere gepigmenteerde cellen en pigmentkorrels terug.

De epitheellijsten die de papillen omgeven zijn gepigmenteerd, vooral onmiddellijk tegen de papil aan. Daar de cellen evenwel bijna alle vacuolen bevatten zijn de verhoudingen niet na te gaan. Ook de meeste andere epitheelcellen zijn gepigmenteerd. Wat het belangrijkste is, is dat men, waar de epidermis juist horizontaal getroffen is, tusschen de rifcellen geen pigmentlijntjes ziet, maar losse korrels die op eenigen afstand van elkaar liggen. Dit moeten wel de doorsneden der vroeger beschreven pigmentdraden zijn, waaruit volgt dat het werkelijk draadvormige elementen zijn.

We vinden hier op twee verschillende plaatsen pigment in de epidermis, nl. in het tegen den tumor aangelegen epitheel van het nagelbed en op eenigen afstand van den tumor in de epidermis op den top van den teen. In het eerste geval is het wel zeker dat het pigment niet in de epidermis zelf gevormd is, daar de epitheelcellen zelf geen pigment bevatten, maar het lijdt dunkt mij evenmin twijfel, dat de in de pigmentvlek gevonden verhoudingen het anatomisch beeld zijn van een plaats-

hebbend vervoer van pigment uit de cutis in de epidermis, waar het door de epitheelcellen wordt opgenomen. In de cutis vonden we banen van pigmentklompen, korrels en pigmentcellen naar de epidermis gericht en in de epidermis als hun vervolg tusschen de cellendraden van pigment. Dat dit het beeld is van een vervoer van pigment naar de epitheelcellen toe en niet in omgekeerde richting blijkt wel daaruit, dat, waar de pigmentdraden eindigen en daarboven, de epitheelcellen het sterkst gepigmenteerd zijn, daaronder minder. Deze verhouding kan, daar de epidermiscellen zich door de nieuwvorming der cellen aan de basis der epidermis naar het oppervlak verplaatsen, alleen tot stand komen, doordat ze, waar de pigmentdraden eindigen, het pigment opnemen.

Wanneer we nu een poging willen wagen om tot een inzicht te komen van het hier voorhanden proces, doet zich de vraag voor welke rol het melanosarcoom er bij speelt. Om de verschillende mogelijkheden bij de beantwoording dier vraag in het oog te houden, zullen we in het kort nagaan, wat er omtrent het wezen der melanosarcomen en het optreden van pigment daarbij in andere weefsels bekend is.

TWEEDE HOOFDSTUK.

Algemeene beschouwingen over het melanosarcoom.

Door hun pigmentatie zich van andere nieuwvormingen onderscheidend, zijn de melanosarcomen door velen onderzocht, zonder dat men het geheel over hun wezen is eens geworden.

Zoolang men ze niet voor georganiseerde weefsels hield, lag het voor de hand, ze op te vatten als depots van uit het bloed afgezette stoffen. Breschet meende uit de in zijn tijd bekende chemische analyses te moeten besluiten dat het pigment veranderde bloedkleurstof was. Heusinger nam bovendien nog een bijzondere betrekking tot de vetafscheiding aan. Toen men evenwel in de melanotische tumoren vaten en vooral toen men een bepaalde organisatie vond, verviel de grond voor een dergelijke eenvoudige opvatting.

Toch bleven er, zooals Virchow opmerkt, eenige waarnemingen over, die er op schenen te wijzen dat de melanose niet geheel een plaatselijke aandoening is. Zoo ziet men bij paarden die eerst gekleurd zijn en daarna wit of grauw worden, dikwijls melanotische tumoren optreden. Volgens Trousseau en Leblanc zouden bijna

al deze paarden tenminste melanotische oksel- en inguinaalklieren hebben. Haycock vat hier de melanose als metastatische afzetting van het haarpigment op, terwijl Trousseau en Leblanc ze als gevolg van verhinderde uitscheiding van de kleurstof van het bloed opvatten. Nu vertoonen de melanomen bij de paarden wel een groot verschil met de melanotische tumoren bij den mensch en wel daarin, dat ze goedaardig zijn en geen invloed op den algemeenen toestand van het dier hebben, maar toch zijn bij den mensch eenige waarnemingen gedaan, die in zooverre overeenkwamen, dat het optreden der melanotische tumoren gepaard ging met een verdwijnen van pigment op plaatsen, waar het eerst aanwezig was. Fergusson zag bij een man met verspreide melanosarcoomvorming de haren op verschillende plaatsen wit worden, terwijl Langenbeck bij de ontwikkeling van een melanosarcoom een bestaande naevus zag verbleeken. Tegenover deze enkele aanwijzingen eener algemeene constitutioneele aandoening als oorzaak der melanosarcoom-vorming evenwel staan, zooals Virchow verder opmerkt, andere, die er op wijzen dat we hier met een, tenminste in den beginne, lokaal lijden te doen hebben, en wel in de eerste plaats het feit dat het gepigmenteerd zijn van de tumoren in verband staat met de natuur van het weefsel, waaruit ze primair ontstaan. Alleen voor die melanosarcomen, die primair in het onderhuidsvetweefsel optreden, komt dit niet geheel uit, maar Virchow wijst er op, dat atrophieerend vet dikwijls sterk gekleurd tot geelbruin wordt. Overigens onstaan ze in de huid, in 't oog en de hersenvliezen, weefsels die ook in normale om-

standigheden gepigmenteerde cellen bevatten. Bekend is ook, dat in vele gevallen pigmentnaevi het uitgangspunt der melanosarcoom-vorming zijn. Wat de inwendige organen betreft is alleen aan het rectum melanosarcoom met zekerheid als primair lijden waargenomen, in alle andere gevallen werden ook tumoren in de huid of in het oog waargenomen en het is zeer waarschijnlijk, dat deze de primaire waren. Dat de tumor in de huid of het oog klein was in verhouding tot de grootte en uitbreiding der metastasen is geen bezwaar tegen deze opvatting.

Terwijl men vóór Virchow meest van melanocarcinomen sprak, onderscheidde deze de kwaadaardige pigmentgezwellen in melanocarcinomen en melanosarcomen. Tegenwoordig is men het er vrij wel over eens, dat het alle sarcomen zijn. De tegenstelling met Virchow's opvatting bestaat slechts in schijn. Men grondt den naam sarcoom op de aanname, dat de tumor zich uit bindweefselcellen ontwikkelt. Virchow hield hier geen rekening mee, volgens hem kunnen bindweefselcellen door verlies van haar intercellulairstof en het aannemen van epithelialen vorm in epitheelcellen overgaan. De melanotische tumoren met uitgesproken alveolairen bouw, waarvan de alveolen dicht opgevuld zijn met grootcellige elementen, die er gemakkelijk uitvallen, noemt hij carcinomen.

Slechts Unna met eenige anderen houdt de melanotische tumoren, tenminste die, welke primair in de huid optreden, ook wegens hun afkomst voor carcinomen. Ze ontstaan volgens hem alle uit naevuscellen, die hij in tegenstelling met andere onderzoekers voor epitheelcellen houdt, die, bij haar afsnoering van het dekepitheel, haar riffen en

protoplasmavezels verloren hebben. UNNA's opvatting heeft weinig aanhangers gevonden ook onder hen, die zijn praeparaten zagen. Dat een zijner volgelingen, KROMAYER, het noodig vond een metaplasie van de epitheelcellen in bindweefselcellen er bij aan te nemen, maakt zijn hypothese niet waarschijnlijker.

Ook zijn er onderzoekers, die de melanotische tumoren voor infectiegezwellen houden, en er zijn verschillende gevallen gepubliceerd o. a. door PFEIFFER en JÜRGENS waarin het gelukte ze op dieren over te brengen. Het dient evenwel nog uitgemaakt te worden of men hier werkelijk met infectie dan wel met transplantatie der nieuwvorming te doen heeft. Zooveel is zeker, dat men hier nog evenmin als bij het carcinoom en de ongepigmenteerde sarcomen een bepaald micro-organisme gevonden heeft dat het ontstaan der tumoren veroorzaakt. Te ontkennen valt de mogelijkheid, dat we met infectie-gezwellen te doen hebben, echter niet en zooals we later zullen zien kennen sommige onderzoekers, die de melanotische tumoren tot de echte nieuwvormingen rekenen, dezen toch ook infectieuse eigenschappen toe.

Zijn dus al de meeste schrijvers het er over eens dat de melanotische tumoren tot de sarcomen behooren, zoo heerscht er nog verschil van meening hoe hun meestopvallende eigenschap nl. hun pigmentatie verklaard moet worden. Dat het pigment in den tumor zelf gevormd wordt, is wel algemeen aangenomen; de hypothese van SCHMIDT, dat het pigment buiten den tumor gevormd wordt en dat deze door zijn bouw het afzetten van het pigment uit de bloedbaan bevordert heeft geen aanhangers gevon-

den. Langhans meent dat door de dunne wanden der capillairen van den tumor een diapedese plaats heeft van roode bloedlichaampjes, die, door de tumorcellen opgenomen, in pigment veranderen, terwijl volgens Gussenbauer in de wijde vaten stase optreedt met opvolgende diffusie van bloedkleurstof, die in het weefsel in pigment verandert. Terwijl Langhans zelf aangeeft geen met onveranderde bloedlichaampjes gevulde cellen gezien te hebben en het ook niet aangetoond is, dat stase tot diffusie van bloedkleurstof aanleiding geeft, voerde Virchow reeds vroeger aan dat, al kan in deze tumoren uit geëxtravaseerd bloed pigment gevormd worden, het eigenlijke melanotische pigment toch iets anders is dan eenvoudig bloedpigment. Volgens hem begint het melanosarcoom met woekering van gepigmenteerde bindweefselcellen. Deze woekeren evenwel niet alleen, zij oefenen een prikkel uit op de omgevende cellen, waardoor deze ook pigment gaan vormen en gaan woekeren. Het ontstaan van metastasen moet wel aan verplaatsing van tumorcellen toegeschreven worden, maar deze groeien niet zoozeer zelf uit, als dat ze het weefsel, waarin ze zich nestelen, tot pigmentvorming met opvolgende sarcoom- resp. carcinoomvorming prikkelen. Toch meent hij dat men voor enkele gevallen van metastase een directe werking van het miasma, zonder tusschenkomst van cellen, moet aannemen.

Fuchs beschouwt de melanosarcomen als oorspronkelijk gewone sarcomen, die doordat ze in een weefsel ontstaan, dat pigmentcellen bevat, en doordat deze gaan meewoekeren, melanotisch worden. Zoo zou het melanosarcoom der chorioidea beginnen met woekering der ongepigmen-

teerde adventitiacellen. De afstammelingen der pigmentcellen kunnen langs metabolischen weg pigment vormen, maar bovendien bestaat er, zegt Fuchs, een soort infectieuse invloed van de gepigmenteerde cellen op de ongepigmenteerde naburige, waardoor ook deze pigment gaan vormen. Of deze infectie geschiedt door het opnemen van weefselvloeistof of van pigmentkorrels, weet hij niet uit te maken. In 't laatste geval zouden de pigmentkorrels de dragers der infectie zijn, die het protoplasma der cellen, die ze opnemen tot pigmentvorming prikkelen.

Oppenheimer houdt het voor waarschijnlijk, dat de melanosarcomen alleen opgebouwd zijn uit afstammelingen der gepigmenteerde bindweefselcellen. In inwendige organen, welke die cellen normaal niet bevatten, ontstaan metastasen alleen door woekering der daarheen verplaatste tumorcellen, terwijl in de huid de uitbreiding en metastasevorming geschiedt, doordat de reeds ter plaatse aanwezige gepigmenteerde cellen of cellen, die pigment kunnen vormen, gaan woekeren.

Ook Ribbert houdt de melanosarcomen voor een bijzonderen vorm van nieuwvorming, aan wier opbouw alleen de afstammelingen der chromatophoren deelnemen. Hij neemt evenwel niet aan, dat de groei en metastasevorming der tumoren zou plaats hebben doordat het omgevende weefsel of alleen de chromatophoren mee gaan woekeren, maar dat ze geheel uitgaan van de oorspronkelijke tumorcellen, die in de weefselspleten verder dringen. Dezelfde meening over de genese der melanosarcomen werd reeds vroeger door Ackermann aangegeven.

Ziegler is het met de opvatting van Ribbert niet eens. Volgens hem komen bij het ontstaan der melanosarcomen naast de chromatophoren ook andere cellen in woekering, zoodat ze slechts opgevat kunnen worden als sarcomen aan wier opbouw ook cellen deelnemen, die de eigenschap bezitten pigment te kunnen vormen.

Volgens Unna danken de melanotische tumoren hun pigmentatie aan hun onstaan uit gepigmenteerde epitheliën. Deze zouden grooter neiging hebben zich af te snoeren en hun epitheelstructuur te verliezen dan de ongepigmenteerde. De groei der melanotische tumoren in de huid geschiedt volgens hem niet alleen door woekering der reeds afgesnoerde naevuscellen, maar bovendien doordat telkens nog weer celgroepen zich plotseling van het dekepitheel afsnoeren onder verlies van haar hardheid, zoodat ze meer op kliercellen gaan gelijken. Het meeste pigment ligt evenwel niet in de eigenlijke tumorcellen maar in het weefsel, dat de tumorcelnesten omgeeft.

In één punt komen de hier aangehaalde opvattingen overeen, nl. dat het pigment in cellen van den tumor gevormd wordt. De vraag of deze hiervoor de bloedkleurstof noodig hebben, meen ik verder onbesproken te kunnen laten.

Behalve in de cellen vindt men meestal ook pigment vrij er tusschen. Virchow en met hem de meeste anderen houden dit voor afkomstig van uiteengevallen tumorcellen, die, vooral de sterk gepigmenteerde, groote neiging tot necrose vertoonen, zoodat men steeds in grootere melasarcomen necrotische gedeelten vindt. Unna schijnt aan te nemen dat de levende tumorcellen hun pigment afgeven.

Nu zijn er talrijke gevallen waargenomen, waarbij de pigmentatie niet tot den tumor zelf en zijne metastasen beperkt bleef, maar ook daarbuiten gevonden werd, zoowel in de onmiddellijke omgeving als op grooteren afstand, in allerlei organen vooral in de cutis. Het pigment bevond zich daarbij zoowel in verspreide melanosarcoomcellen, als vrij, alsook in cellen, die verder in niets van de normale daar ter plaatse aanwezige weefselcellen afweken. Hierbij doet zich (voor het laatste geval) de vraag voor of dit pigment van het melanosarcoom afkomstig is dan wel of onder invloed van den tumor ook andere weefsels pigment gaan vormen.

Virchow en Fuchs zijn zooals we zagen aanhangers van de laatste meening, Oppenheimer alleen voor zoover het de chromatophoren der huid betreft. Volgens hen hebben we als 't ware met een voorstadium van de tumorvorming te doen. Unna spreekt van een uitstrooiing van pigment, dat door de normale weefselcellen wordt opgenomen, maar ontkent, dat deze laatste in tumorcellen zouden overgaan.

Zooveel is zeker, dat wanneer steeds al het pigment uit den tumor en zijn melastasen afkomstig is, de pigmentproductie daarin soms zeer sterk moet zijn, daar een zeer uitgebreide, ja bijna algemeene pigmentatie daarbuiten kan voorkomen.

Waar vrij pigment in den tumor gevonden wordt, spreekt het vanzelf, dat dit vrij en in leucocyten langs de lymphbanen weggevoerd kan worden. Dikwijls is dan ook pigmentatie der regionaire lymphklieren zonder eigenlijke metastase-vorming waargenomen.

Verder komt voor de diffuse verspreiding van het pigment de bloedbaan in aanmerking, en werkelijk heeft men herhaaldelijk bij klinisch onderzoek bij uitgebreide melanose pigment in het bloed aangetroffen. Nepveu vond het pigment in bloedlichaampjes en in op urinecylinders gelijkende afgietsels van vaten, terwijl Eberth aangeeft het als vrije brokken en ingesloten in groote leucocyten waargenomen te hebben. Tietze vond in het door hem beschreven geval in het bloed groote ronde met pigment volgepropte cellen en grovere structuurlooze klompen, waarbij hij in 't midden laat of de eerste tumor- of wel korrelcellen waren. Pollak vond het bloed donkerder dan normaal en meent dat het melanine hier in oplosbaren vorm in het bloed voorkwam. Oppenheimer houdt de sterk gepigmenteerde cellen, die hij bij autopsie in de levercapillairen vond, voor tumorcellen.

Men vindt evenwel lang niet altijd pigment in het bloed. Daarom heeft een ander, dikwijls bij verspreide melanosarcoomvorming optredend verschijnsel, de melanurie er toe gevoerd aan te nemen, dat het melanine in een kleurlooze oplosbare verbinding kan overgaan. Dit verschijnsel, het eerst door Eiselt beschreven, bestaat daarin, dat de eerst normaal of reeds donkerder gekleurde urine, na eenigen tijd aan de lucht gestaan te hebben of door toevoeging van oxydatie-middelen een donkerder kleur aanneemt. Al is het nog niet zeker uitgemaakt dat deze kleurstof identisch is met het pigment der tumoren, zoo wordt dit toch door velen aangenomen. Zij meenen dat de kleurlooze stof in de urine, die door oxydatie donker wordt, en die melanogeen genoemd wordt,

door reductie uit het melanine der tumoren ontstaat. Over de vraag, waar die reductie plaats zou hebben, in de nier, in de lever, in 't bloed of in den tumor, loopen de meeningen uiteen. In allen gevalle moet ook aan de mogelijkheid gedacht worden, dat dit melanogeen in weefsels opgenomen, daarin weder in melanine omgezet wordt. Zoo dit geschiedt is het onmogelijk den weg, dien het pigment volgt, onder het mikroscoop na te gaan.

DERDE HOOFDSTUK.

Gevallen in de litteratuur.

In aansluiting aan deze bespreking van het melanosarcoom wil ik in het kort de gevallen van pigmentatie der epidermis bij melanosarcoom meedeelen, die ik in de litteratuur vermeld vond.

Het meest bekende is het geval beschreven door von Wild. Hier was het evenals in ons geval een primair melanosarcoom van den grooten teen. De huid over den tumor was grootendeels verdwenen, terwijl de rest der bedekkende huid zich normaal voordeed. Ook de kleur kwam met die van den overigen voet overeen behalve dat op enkele plaatsen de zwarte massa's blauwachtig doorschemerden en behalve een erwtgroote bijna zwarte vlek. Deze bleek op doorsnede door een 2 mM. breede ongepigmenteerde zône van den zwarten tumor gescheiden te zijn.

De microscopische beschrijving die v. W. geeft komt op het volgende neer:

Op de sterkst gepigmenteerde plaats ligt het sarcoomweefsel direct tegen de epidermis aan, terwijl ook de ruimten der papillen met sarcoommassa's gevuld zijn. Dit weefsel is hier weinig ge-

pigmenteerd, in sommige papillen in het geheel niet. Toch vindt men op de epidermisgrens dier papillen rijkelijk gepigmenteerde cellen. In andere papillen liggen stervormige cellen, donkerder of lichter diffuus gekleurd, die met elkaar samenhangen door uitloopers, die ook diffuus gekleurd zijn of slechts enkele pigmentkorrels bevatten. Bovendien hangen ze samen met eveneens vertakte ongepigmenteerde cellen, die alleen in de peripherie der papillen liggen en ook weer onderling verbonden zijn. In nog andere papillen ligt in het centrum een zwarte massa, die, zich steeds fijner vertakkend, naar de perepherie strengen zendt welke ten laatste weer in onderling samenhangende, gepigmenteerde en ongepigmenteerde cellen met uitloopers zich voortzetten. Ten slotte ziet men nog op enkele plaatsen ronde en ovale pigmentcellen, die, waar nog diepe lagen der cutis voorhanden zijn, dikwijls in groote massa's waar te nemen zijn.

De pigmentatie der epidermis is over het algemeen minder sterk dan die der papillen, zelfs tusschen sterk gepigmenteerde papillen kan ze ontbreken. In de diepste deelen der interpapillaire lijsten is ze het sterkst. Ze wordt veroorzaakt door cellen, die voornamelijk op de grens van epidermis en papil gelegen, tusschen de retecellen uitloopers hebben, welke zich vertakkend en communiceerend een fijn net vormen. Sommige dier cellen liggen tegen den vrijen rand aan nog in de papil, anderen liggen gedeeltelijk in het corpus papillare, gedeeltelijk tusschen de retecellen, weer andere geheel tusschen deze laatste. Haar uitloopers zijn naar het oppervlak van de huid gericht. Een samenhang met de vertakte cellen geheel in de papil was niet te constateeren. De hooger tusschen de epitheelcellen gelegen cellen zijn dikwijls niet met die op de grens verbonden; op enkele plaatsen evenwel reiken pyramiden van pigmentcellen, die door uitloopers onderling verbonden zijn tot dicht bij de hoornlaag. Naar het huidoppervlak nemen de vertakte pigmentcellen in aantal af; men vindt daar kleinere ronde of ovale, zelden langgerekte spoelvormige cellen, die intensiever gekleurd zijn. Deze cellen zijn nu eens geheel gepigmenteerd, dan alleen aan de randzône of een pool. Uit deze pigmentverdeeling besluit v. W. dat het cellen zijn: een kern was niet waar te nemen. In de hoornlaag zijn de pigmentcellen nog kleiner, onregelmatig, meest in-

tensief zwart. Nergens is in de retecellen zelf pigment te vinden en evenmin is een uitlooper van een pigmentcel in een epitheelcel te vervolgen.

Vuilleumier beschrijft niet minder dan drie gevallen van pigmentatie der huid bij melanosarcoom. Bovendien heeft hij stukjes van het geval van v. Wild onderzocht en bevestigt hij diens anatomische beschrijving.

We laten hier eenigszins verkort de beschrijving die V. van die drie gevallen geeft volgen:

Geval I. Om twee boven het huidoppervlak promineerende lymphkliermetastasen in de liesstreek van een melanosarcoom van de kuit is de overigens normaal schijnende huid aan twee zijden over een afstand van 5 cM. gepigmenteerd.

Microscopisch onderzoek. De cutis vertoont in de reticulaire laag op verscheidene plaatsen een leucocyteninfiltraat, dat hier en daar in een papil dringt zonder evenwel de epidermis te bereiken. Gepigmenteerde cellen zijn zeer spaarzaam aanwezig in de papillen. In verscheidene sneden ontbreken ze geheel. Men ziet ze in een enkele papil, afzonderlijk, in groepen of in reeksen. Er zijn twee soorten van die cellen: kleine langgerekte spoelvormige, die sterk gepigmenteerd zijn door fijne dichte granulaties, en veel zeldzamer andere, grooter, ovaal, met groote kernen en minder sterk gepigmenteerd.

In de epidermis bevindt zich het pigment voornamelijk in de cellen der basale laag, die over de geheele uitgestrektheid der coupe bijna onafgebroken gepigmenteerd is. Bovendien zijn een groot aantal cellen der andere lagen gepigmenteerd, zoowel aan de oppervlakte als in de interpapillaire lijsten. Het pigment ligt in de naar het oppervlak gerichte pool der cellen als een kap op de kern. Ook de hoornlaag bevat op enkele plaatsen talrijke gepigmenteerde cellen.

In geval II bevonden zich op de gezonde huid om een melanosarcoom, ontstaan uit een naevus achter het oor, eenige zwarte vlekken van meerdere mM. omtrek. Van de huid geeft V. de volgende mikroscopische beschrijving:

Boven den tumor waar noch papillen noch zweetklieren zijn, bevat de intacte cutis slechts weinig gepigmenteerde cellen. Ze zijn spoelvormig langgerekt en horizontaal gericht volgens het verloop der bindweefselbundels en liggen alle ongeveer op dezelfde diepte onder het stratum mucosum zoodat ze een smalle, telkens afgebroken laag vormen. Hier en daar nadert die laag de epidermis of verbreedt ze zich, en bereikt een groep harer cellen de basale laag der epidermis of dringt daar zelfs in. Op een andere plaats op eenigen afstand van den tumor, waar wel papillen en smeerklieren aanwezig zijn, is de pigmentmassa dichter. Hier vindt men geisoleerde pigmentcellen en hoopen dier cellen, zooals ze ook in den tumor voorkomen, vergezeld van enkele ongepigmenteerde sarcoomcellen. Ook zijn daar talrijke leucocyten, wier massa zich tot in het onderhuidscelweefsel uitstrekt. De hoopen pigmentcellen liggen in strengen in de papillen, in weinig dichte laag langs de bindweefselbundels, of in een bouquet. Bij nauwkeurig onderzoek ziet men hier en daar, dat die pigmentcellen alleen of in groepen in lymphruimten of -vaten liggen. Nergens liggen de pigmentcellen dieper dan de hoofduitvoergang der smeerklieren. In de buurt van deze celhoopen vindt men weer een sterk leucocyteninfiltraat, dat men elders niet vindt.

De epidermis is over 't geheel weinig gepigmenteerd. Waar de papillen pigmenthoopen bevatten, naderen deze hier en daar 't naburige epitheel, vooral op 't niveau van den hals van een haarbulbus, terwijl eenige cellen tusschen de epitheelcellen dringen. Op dat niveau zijn enkele dezer laatste gepigmenteerd. Een dergelijke pigmentatie van een geheele groep epitheelcellen is hier en daar waar te nemen, waar de papillaire laag geen spoor van pigment bevat. Men ziet zeer duidelijk de kernen van het epitheel omgeven door een atmospheer van bruingeel. Op vele plaatsen is alleen de basale laag gepigmenteerd. De oppervlakkige lagen van 't rete Malpighii bevatten alleen in de buurt der sterk gepigmenteerde papillen gepigmenteerde cellen. Deze liggen dan geisoleerd tusschen ongepigmenteerde cellen. De hoornlaag bevat nergens pigment.

Geval III betreft de huid over en bij een recidief van een huidmelanosarcoom van den rug. Vuilleumier merkt vooraf

op, dat noch de cutis, noch 't onderliggende weefsel een spoor van nieuwvorming bevatte.

De papillen bevatten in 't centrum zwartbruine strengen, omgeven door een lichte zone met slechts enkele gepigmenteerde cellen. In die papillen is, op de heldere zone na, het bindweefsel bijna geheel verdwenen. Ze bevatten bovendien hier en daar, vooral aan de basis, een soms sterk leucocyteninfiltraat. Op sommige plaatsen bereiken de pigmentstrengen de epitheellaag, die de top van de papil bedekt, doorbreken deze en dringen door in de hoornlaag, terwijl ze de epitheelcellen wegdringen, waarvan men op de snede slechts enkele eilanden herkent. De cellen dezer eilandjes zijn grootendeels gepigmenteerd. Aan den voet der papillen loopt een bruine band, gevormd door pigmentcellen, die naar onder vrij scherp begrensd is. Dieper ziet men slechts hier en daar verstrooid enkele weinig gepigmenteerde cellen, die meer op bindweefselcellen dan op sarcoomcellen gelijken. In een ander gedeelte der snede ziet men die groote pigmenthoopen niet in de papillen. De cutis bevat een een sterk leucocyten infiltraat waarin, afzonderlijk of in kleine groepjes, vrij groote ovale gepigmenteerde cellen, wier pigmentatie nauwelijks de kern laat onderscheiden.

Het rete Malpighii is over 't geheel weinig intens en zeer ongelijkmatig gepigmenteerd. De pigmentatie staat in geen betrekking tot die der papillen. Men vindt wel tusschen sterk gepigmenteerde papillen weinig gepigmenteerde epitheellijsten, tenminste niet sterker gepigmenteerd dan die tusschen minder gepigmenteerde papillen. Hier en daar is het stratum mucosum over zijn geheele dikte gepigmenteerd. Bij sterke vergrooting blijkt het pigment zich in twee soorten van cellen te bevinden. In de eerste plaats omspinnen de gepigmenteerde cellen van den tumor, als in 't geval van v. Wild, de epitheelcellen; dit ziet men 't meest op de grens der interpapillaire schotten, maar ook wel in de hoogere lagen van het rete, onmiddellijk onder de hoornlaag. Van den anderen kant, zijn elders de epitheelcellen zelf gepigmenteerd. Deze pigmentatie is zeer licht en fijnkorrelig en beslaat slechts een deel der cel. Men vindt deze gepigmenteerde epitheelcellen in alle lagen even talrijk. Waarom ze hier wel en daar weer niet voorkomen, is niet duidelijk.

De hoornlaag bevat overal een groot aantal gepigmenteerde epitheelcellen. Ze zijn sterker gepigmenteerd dan de cellen van het rete Malpighii. Naast donkere en lichtere hoopjes door groepen dier cellen gevormd, ziet men enkele vlekken, zwart als inkt, van verschillende afmeting, waarvan sommige meer of minder diep in het rete Malpighii dringen. Daar heeft het stratum corneum over het algemeen van de onderliggende laag losgelaten. Deze vlekken worden zeer waarschijnlijk door doode gepigmenteerde epitheelcellen, die verhoornd zijn, gevormd.

Behalve de gevallen vermeld in deze beide publicaties, die zich uitsluitend met dit onderwerp bezig houden, vond ik in de litteratuur nog eenige beschreven.

Oppenheimer geeft de volgende beschrijving bij een geval, waar op de plaats, waar een gewoekerde naevus geëxtirpeerd was, een licht boven 't oppervlak verheven vlek was ontstaan.

De epidermis bestaat slechts uit weinig lagen, de interpapillaire inzinkingen zijn bijna geheel verstreken, de rifcellenlaag ontbreekt volkomen, onmiddelijk op het rete liggen meerdere lagen min of meer vlakke, kernhoudende en kernlooze verhoornde cellen. Slechts juist boven de melanotische vlek is 't epitheel gepigmenteerd, vooral in de diepere lagen, en voornamelijk in de smalle interpapillaire inzinkingen. 't Pigment is fijnkorrelig, ook de hoornlaag heeft op weinige plaatsen een bruinachtige tint.

De tumor is slechts door een dunne celarme pigmentlooze bindweefsellaag van de epidermis gescheiden, en strekt zich ook in de weinige breede papillen uit. Het is een alveolair sarcoom, waarvan het stroma tusschen de alveolen en in de omgeving het meeste pigment bevat.

Ook op andere plaatsen bevonden zich in de huid melanosarcoomknobbels. Alleen daarboven was de epidermis eveneens gepigmenteerd. Overigens was dit niet het geval, hoewel het corium verspreid pigmentcellen bevatte.

Schmidt beschrijft twee gevallen van melanosarcoom van de huid. Daar slechts bij 't eerste de epidermis gepigmenteerd was, zij dit alleen nader meegedeeld. Het was een melanosarcoom van de gluteaalstreek. De huid, die het bedekte, was rookgrauw, overigens meest onveranderd en slechts op weinige plaatsen door fungeuse woekeringen doorbroken.

De reeds macroscopisch zichtbare pigmentatie in de omgeving van den tumor is microscopisch vrij ver te vervolgen. Het zijn voornamelijk de lymphespleten en daaronder vooral de perivasculaire, die de korrels bevatten, deels vrij, deels in cellen met duidelijke kern, zoodat lange bruine strengen gevormd worden. Verder nemen de vaatendothelien en de vaste bindweefselcellen aan de pigmentatie deel en vooral ook de vetcellen, waarin de kleurstof zich om de kern ophoopt. Op vele plaatsen reikt het sarcoomweefsel tot aan de epidermis, op andere zijn de cutispapillen intact en zijn eerst de diepere lagen sarcomateus. Ook deze cutispapillen bevatten pigment, deels vrij, deels in cellen, vooral vertakte. Tegelijkertijd is ook de epidermis er boven gekleurd; enkele korrels liggen in de epitheliën, dikwijls schijnen ze tusschen deze te liggen vrij in rijen, of in vertakte cellen.

Verder geeft hij aan, dat hij bij melanosarcomen, waar de er over liggende en omgevende huid, zonder overigens veranderd te zijn aan de pigmentatie deel nam, tusschen de epithelien fijne netten vond, die uit bruine korrels bestonden, zonder dat steeds was uit te maken of het vertakte cellen waren. In de cutis evenwel, tusschen de vaten en de epitheelgrens, was duidelijk te zien dat geen regelmaat in de betrekking tusschen korrels en cellen heerschte; er lagen evenveel korrels vrij tusschen de cellen als in haar protoplasma.

Ook Post noemt onder het hoofdstuk: pathologische pigmentatie der epidermis, pigmenteering van deze in de nabijheid van melanosarcoom en vermeldt twee gevallen.

In 't eerste bleek bij microscopisch onderzoek van een flauw ge-

kleurd klein vlekje in de buurt van een geëxtirpeerd melanosarcoom, dat de epidermis geheel normale, zeer spaarzame pigmentatie vertoonde. In 't corium op geringen afstand van de epidermis lagen eenige haarden van met roodbruin pigment gevulde cellen; eigenlijke tumorcellen, die zich door haar grootte en dicht aaneenliggen kenmerken ontbraken. Ook vlak bij de epidermis lagen verstrooid zoowel pigmentvoerende cellen als vrij pigment.

Een tweede donkerder gekleurde plek vertoonde een tumorknobbel. De tumorcellen zelf waren weinig gepigmenteerd. Daarentegen bevatten talrijke nabijgelegen, tot groepen gerangschikte cellen, die zich de bindweefselrichting volgend tot ver van 't gezwel uitstrekten, veel pigment. De epidermis vertoonde evenals in 't eerste geval normale pigmentatie.

Bij 't tweede geval, een maligne geworden naevus, was de epidermis aan den rand van den tumor sterk verdikt en in alle lagen sterk gepigmenteerd, en ging ze onder afname van verdikking en pigmentatie in de normale huid over. Deze verdikking werd daardoor veroorzaakt, dat de epitheelcellen sterk vergroot waren, vele bijna viermaal in doorsnede, doch deze vergrooting wisselde sterk. De vorm was onregelmatig maar niet vertakt. Ook het pigmentgehalte en de kleur waren ongelijk. Enkele cellen vertoonden groote vacuolen, die de kern op zij gedrongen hadden. Op eenigen afstand in de aldaar niet bijzonder meer verdikte en gepigmenteerde epidermis lagen lagen in 't epitheel bij de coriumgrens enkele zeer groote cellen, wier protoplasma door gering pigmentgehalte geel gekleurd was, volgens Post blijkbaar een beginstadium van de verandering bij den tumor. Voor een overbrengen van het pigment uit het bindweefsel door binnendringende cellen was geen enkele aanwijzing te vinden; hij geeft van de verhoudingen in de cutis geen beschrijving.

Het valt dadelijk op dat er in de beschrijvingen van deze gevallen, zoowel onderling als met het door ons beschrevene, weinig overeenkomst is. Als voorbeelden van pigmenttransport naar de epidermis komen alleen het geval van von Wild, de twee laatste van Vuilleumier en dat van Schmidt in aanmerking; in de overige blijkt daarvan

anatomisch niets. Men zou dus kunnen aannemen, dat de epidermiscellen zelf onder invloed van het melanosarcoom, misschien ook door toevoer van melanogeen, pigment zijn gaan vormen. Het eerste is dan ook de opvatting van Post. Hij houdt het voor waarschijnlijk, dat het pigment van het melanosarcoom een noxe bevat, die in de weefsels gedrongen, éérst pigmentvorming bewerkt en dan de cellen tot vergrooting en proliferatie brengt, wat zooals we zagen ongeveer met de opvatting van Virchow en Fuchs overeenkomt. Uit zijn laatste praeparaat meent hij te kunnen concludeeren, dat die noxe deze werking ook op de epitheelcellen kan uitoefenen.

In de beschrijvingen van v. Wild, Vuilleumier en Schmidt vindt men als eenige aanduiding van het anatomische beeld van een pigmentvervoer naar de epidermis de vermelding, dat tusschen de epitheelcellen gepigmenteerde elementen voorkomen. Overigens zijn hun beschrijvingen te onduidelijk om zich daaruit een duidelijke voorstelling te maken van waar het pigment komt en hoe het transport in zijn geheel geschiedt. Ik moet mij er dus toe bepalen kritisch na te gaan, in hoeverre het door de schrijvers vermelde recht geeft tot de meeningen, die zij over de pigmenttoevoering aangeven, zonder er een andere meening tegenover te kunnen stellen.

v. Wild houdt de gepigmenteerde elementen, die hij tusschen de epitheliën vond, voor vroegere bindweefselcellen of cellen direct afkomstig van den tumor, die uit het er onder gelegen weefsel in de epidermis gedrongen zijn. Of hij met het laatste bedoelt dat het sarcoomcellen zouden zijn zooals Vuilleumier meent is niet duidelijk. In alle

geval lijkt het mij zeer onwaarschijnlijk, dat het sarcoomcellen zouden zijn, zelfs waar het melanosarcoom tegen het epitheel aan ligt, als men verneemt hoe ze zich door haar sterke pigmentatie van de onmiddellijk er bij gelegen sarcoomcellen onderscheiden. Ze doen eerder denken aan zwerfcellen, die pigment van het melanosarcoom opgenomen hebben. Evenmin kan ik in de beschrijving van v. Wild een grond zien om aan te nemen, dat het bindweefselcellen zijn. Terwijl toch de, in de papillen gelegen vertakte cellen, die v. Wild ook voor bindweefselcellen houdt, alle onderling samenhangen, zijn die, welke tegen de epidermis aan en tusschen de epitheelcellen liggen, er niet mee verbonden. Te minder zou ik geneigd zijn ze voor bindweefselcellen te houden, daar het nog niet vaststaat, dat deze soort cellen tusschen de epidermiscellen kunnen dringen. Verder vermeldt von Wild omtrent de kernen alleen, dat ze in hooger gelegen elementen niet zijn waar te nemen, zoodat er nog twijfel kan zijn of werkelijk wel al het pigment in cellen ligt.

Vuilleumier laat zich over den aard der gepigmenteerde elementen die in zijn gevallen tusschen de epidermiscellen liggen niet of slechts vaag uit. De aanduiding in het tweede geval: pigmentcellen zooals ook in den tumor voorkomen, zegt niets, daar, zooals ook uit ons geval blijkt, in een melanosarcoom allerlei soort gepigmenteerde cellen kunnen voorkomen. In het derde geval noemt hij de gepigmenteerde cellen, die de epitheliën omspinnen cellen van den tumor. Daar evenwel volgens zijn eigen zeggen de cutis geen spoor van nieuwvorming bevat is het ook hier niet goed aan te nemen, dat het

werkelijk tumorcellen zijn. Het is volgens VUILLEUMIER duidelijk dat zijn drie gevallen en dat v. WILD analoog zijn en mogelijk verschillende stadiën van den marsch van het pigment uit de diepte naar het epitheel te zien geven. Verder staat het volgens hem wel vast, dat het pigment in de epidermis niet daar gevormd is, waar het gevonden wordt, maar uit het melanosarcoom afkomstig is. Zooals we reeds aangaven, is voor deze meening in het eerste geval geen anatomische bevestiging te vinden, terwijl ook in de andere gevallen in VUILLEUMIER's beschrijving, het verband tusschen den toevoer van pigment en de pigmentatie der epidermiscellen slechts zelden duidelijk is.

Bij de opstelling van een hypothese, hoe het pigmenttransport tot stand komt, gebruikt VUILLEUMIER zijn gevallen verder niet. Theoretisch zijn er, zegt hij, drie manieren denkbaar waarop het pigmentvervoer naar het epitheel kan tot stand komen, nl. verplaatsing van de pigmentcellen van den tumor zelf door eigen beweging in de lymphevaten en de weefsels, een transport voor den lymphestroom van gedegenereerde cellen en pigmentresten, en een transport van die gedegenereerde cellen en resten door levende zwerfcellen. Dat dit laatste zou kunnen geschieden meent hij op grond van zijn reeds vroeger vermelde proeven te kunnen ontkennen. Hij implanteerde bij albino konijnen onder de huid stukjes van een melanosarcoom, gehard in alcohol en langdurig gekookt. Na korter of langer tijd werd het stuk bedekkende huid geextirpeerd en microscopisch onderzocht. In de meeste gevallen was vooraf de huid met jodium gepenseeld om door een ontsteking de verplaatsing der bewegelijke elementen te bevorderen.

In geen der gevallen vond VUILLEUMIER gepigmenteerde leucocyten in de cutis noch in de epidermis. Hoogstens waren eenige bindweefselcellen der cutis gepigmenteerd. Het komt mij voor, dat VUILLEUMIER niet het recht heeft na deze proeven het vervoer door leucocyten te ontkennen. Er blijkt in 't geheel niet uit zijne mededeeling, dat het met jodium penseelen een verplaatsing van leucocyten uit den tumor naar de epidermis heeft veroorzaakt. Ik zelf vond bij onderzoek van huid, die herhaaldelijk met jodium was gepenseeld, geen leucocyten in de epidermis. Overigens is het genoeg bekend, dat leucocyten pigment kunnen opnemen en vervoeren en het staat ook vast, dat ze in de epidermis kunnen dringen. Eerder houd ik de eerste mogelijkheid, dat tumorcellen het pigment in de epidermis kunnen brengen voor onbewezen.

SCHMIDT meent, dat zoowel door den lymphestroom als door zwerfcellen het pigment aan de epidermis toegevoerd wordt en in zijn korte beschrijving is niets te vinden, dat tegen deze opvatting pleit.

Nadat we de verschillende gevallen zoo nagegaan hebben, meen ik uit hen alleen te mogen besluiten, dat er bij melanosarcoom een pigmenttoevoer aan de epidermis kan plaats hebben. Verder, dat het vervoer kan plaats hebben door den lymphestroom of door leucocyten, maar dat nog niet is aangetoond, dat het door bindweefselcellen of tumorcellen kan geschieden. Het is evenwel niet bewezen, dat de pigmentatie der epidermiscellen steeds van dezen pigmenttoevoer afhankelijk is; de mogelijkheid dat de epidermiscellen onder invloed van het melanosarcoom zelf pigment gaan vormen is niet uitgesloten.

VIERDE HOOFDSTUK.

Bespreking van ons geval.

Beginnen wij met de pigmentatie van het epitheel van het nagelbed. Wij vonden hier tusschen de epitheelcellen korrels vrij pigment en gepigmenteerde cellen, van welke ik bij de beschrijving reeds heb aangegeven dat ze het meest op leucocyten gelijken. In den tumor, onmiddellijk tegen het epitheel aangelegen, komt eveneens vrij pigment voor en ook gepigmenteerde leucocyten. Het ligt nu, dunkt mij, het meest voor de hand aan te nemen, dat van uit den tumor door den lymphestroom vrij pigment en gepigmenteerde leucocyten, welke laatste men bovendien actieve beweging moet toeschrijven, in het epitheel gevoerd zijn. Dit binnendringen der leucocyten in de epidermis kan opgevat worden als een gevolg van de ontsteking, waarin zooals wij zagen de tumor en zijn omgeving verkeert, terwijl mogelijk door de herhaalde irritatie met arsenicum pasta, de lymphestroom uit de cutis naar het epitheel versterkt is.

Theoretisch kan men nog een andere mogelijkheid opstellen. Als men zooals de meesten doen, aanneemt, dat het melanosarcoom geheel of gedeeltelijk uit chroma-

tophoren ontstaat en de door velen aangenomen eigenschap van deze van tusschen de epitheelcellen te kunnen dringen toegeeft, zou men in overeenstemming met v. Wild en Vuilleumier kunnen meenen, dat de melanosarcoomcellen zelf het pigmentvervoer op zich genomen hadden. Ik vond evenwel noch, dat uitloopers dezer cellen in de epidermis drongen, noch dat sarcoomkernen tusschen de epitheliën lagen, zoodat voor deze onderstelling alle grond ontbreekt. Evenmin was er aanleiding aan te nemen dat het bindweefselcellen waren.

Minder eenvoudig is de verhouding bij de pigmentvlek. Wij vinden tusschen deze en den tumor een zône die bijna geheel vrij van pigment is, en toch is wel a priori aan te nemen dat er een verband tusschen de vlek en den tumor bestaat. Daar, zooals ik reeds vroeger heb aangegeven, het wel zeker is, dat het pigment in de epidermis uit het corium afkomstig is, komt het er op aan het verband te vinden tusschen het pigment in 't corium en het melanosarcoom.

Wij vinden het pigment in de eerste plaats in groote klompen waarvan vele den indruk maken van klompen vrij pigment te zijn. Voor zoover ze den indruk maken cellen te zijn, moet men ze houden voor gedegenereerde sarcoomcellen of pigmentkorrel-kogels, daar in de gebleekte praeparaten er niets van terug te vinden is. De kleine donkere kernen, die ik in sommige vond, houd ik voor kernen van leucocyten, die in den pigmentklomp gedrongen zijn. Verder werd het pigment gevonden in kleinere klompen en losse korrels, in cellen, die ik voor leucocyten meende te mogen houden, in cellen van het ontstekings-infiltraat en in slechts enkele bindweefselcellen. We vinden dus zeer

weinig pigment in cellen, die normaal in het corium voorkomen en het is dus wel zeker dat het pigment, tenminste het meeste, niet daar ter plaatse gevormd is. Hierdoor vervalt in de eerste plaats eene mogelijkheid, die bij het gebrek aan klinische gegevens in het oog gehouden moest worden, nl. dat de pigmentvlek primair aanwezig zou geweest zijn en dat zich uit een deel daarvan het melanosarcoom ontwikkeld had. Ook wordt het, al valt het natuurlijk niet geheel uit te sluiten zeer onwaarschijnlijk, dat hier cellen van het corium onder invloed van het melanosarcoom zelf pigment zijn gaan vormen. Meer zou ik geneigd zijn aan te nemen dat de vaste weefselcellen, die hier gepigmenteerd gevonden worden, een deel van het aangevoerde pigment opgenomen hebben, wat ze, zooals bij tatouage gebleken is, werkelijk vermogen te doen.

Beschouwt men de pigmentbanen, waarin de groote pigmentklompen liggen, nader, dan maakt het dikwijls den indruk alsof van deze het pigmenttransport uitgaat: het is alsof van deze uit het pigment als kleine klompjes en losse korrels vrij of in leucocyten naar het epitheel getransporteerd wordt. Wat de groote klompen betreft, zoo is verder wel aan te nemen, dat ze uit den tumor afkomstig zijn, waar men ze vooral in het naar de vlek toegekeerde necrotische gedeelte terugvindt. Als weg van hun vervoer komt de lymphebaan in aanmerking en het feit, dat ik ze in eenige praeparaten onder het ongepigmenteerde deel der epidermis werkelijk in een lymphevat vond, geeft grooten steun aan deze opvatting. Ook toont het optreden van metastasen in de lymphe-

klieren der liesstreek aan, dat er — zij het ook in andere richting — langs de lymphebaan fragmenten van den tumor vervoerd worden. Ik meen dus, dat de groote klompen pigment door den lymphestroom langs de lymphevaten uit den tumor weggevoerd worden. Onder de gepigmenteerde epidermis kon ik hun ligging in die vaten niet meer waarnemen, ze zijn daar waarschijnlijk in de lymphspleten van het weefsel geraakt.

De kleinere pigmentpartikels en de gepigmenteerde leucocyten kunnen ook direct uit den tumor afkomstig zijn, en vooral waar ze onder de groote klompen voorkomen is dit bijna nog waarschijnlijker, dan dat ze van de klompen uit ook in andere richting weggevoerd worden. Vooral wat de banen betreft, waarin de groote klompen pigment ontbreken, moet aan deze mogelijkheid gedacht worden, hoewel het ook zijn kan, dat hier de groote klompen buiten de snede gevallen zijn. Voor het feit, dat zich tusschen den tumor en de vlek een ongepigmenteerd stuk corium en epidermis bevindt, weet ik geen nadere verklaring; mogelijk moet dit daaraan worden toegeschreven, dat de lymphebanen uit den tumor naar den top van de teen verloopen. Dat de pigmentbanen niet tot in den tumor te vervolgen zijn, verzwakt de opvatting niet, dat we hier met uit den tumor aangevoerd pigment te doen hebben; bij afzettingen van pigment in de lymphekliéren vindt men meestal ook geen doorloopende baan van pigment van deze naar de plaats van herkomst.

Ook voor de verklaring van het optreden van het pigment in het corium bij de pigmentvlek hebben we dus geen reden aan het melanosarcoom een andere beteekenis toe te schrij-

ven dan van pigmentdepot, van waaruit het pigment door de lymphestroom en leucocyten weggevoerd wordt.

De eigenaardige omstandigheid, dat de pigmentbanen steeds naar de interpapillaire epitheellijsten gericht zijn, kan dunkt mij ook slechts van de richting van den lymphestroom in het corium afhankelijk zijn.

We komen nu tot de beschouwing van het epitheel van de vlek. Er valt op te merken, dat dit betrekkelijk weer meer pigment bevat dan het onderliggende corium, zoodat het pigment blijkbaar hier nog sterker zich ophoopt.

In de eerste plaats doet zich nu de vraag voor naar den aard der pigmentdraden. Men zou op het eerste gezicht meenen, dat men hier uitloopers van chromatophoren voor zich had, bezig pigment uit het corium naar de epidermiscellen te vervoeren. Ik gaf evenwel reeds aan, dat ik nergens zag, dat deze draden met een in het corium gelegen cel in verbinding stonden en ook is het aantal kernen, dat ik in het gebleekte praeparaat tusschen de epitheelcellen vond, zoo klein in verhouding tot dat der draden, dat het niet aangaat ze allen voor celuitloopers te houden. Waar het nog wel eens scheen alsof gepigmenteerde bindweefselcellen tusschen de epitheliën drongen, nl. op de toppen der papillen, vindt men juist geen of weinig pigment in de epidermis.

Uit dit alles volgt, dat er geen grond is om aan te nemen, dat hier gepigmenteerde cellen van het corium het pigment-transport naar de epidermiscellen tot stand brengen en dat we de pigmentdraden voor uitloopers chromatophoren mogen houden.

Met het oog op het vele vrije pigment, dat in het er

onder gelegen corium gevonden wordt, komt het mij waarschijnlijker voor, dat de pigmentdraden ontstaan zijn, doordat dit vrije pigment door den lymphestroom in de kanaaltjes tusschen de epitheelcellen geraakt is en zich daar opgehoopt heeft. Om het ontstaan der draden te verklaren, die van de zijkanten der papillen uitgaan, moet men dan aannemen, dat de naar de epitheellijsten gerichte lymphestroom, niet alleen op den bodem dier lijsten direct in het epitheel dringt, maar zich ook langs de grens der papillen voortzet, om hooger op in het epitheel te dringen. Bij de beschrijving wees ik er reeds op, dat men soms die draden langs de corium epidermisgrens tot aan den bodem der epitheellijst kan vervolgen.

Het spreekt vanzelf, dat met pigment gevulde leucocyten, welke in het epitheel dringen, denzelfden draadvorm moeten aannemen, en het is wel waarschijnlijk dat zij een gedeelte der pigmentdraden vormen, maar wegens het gering aantal kernen, dat ik in het epitheel waarnam, en hun gering aantal in het onderliggende corium, meen ik den leucocyten geenszins de hoofdrol bij het pigmentvervoer te moeten toeschrijven.

Uit de grovere verhouding heb ik reeds opgemaakt, dat de epitheelcellen het pigment der draden opnemen. Al zag ik daarvan geen fijnere beelden, b.v. zooals Karg ze beschrijft, met wiens pigmentdraden de hier gevondene veel gelijkenis vertoonen, zoo is dunkt mij toch geen andere opvatting mogelijk. Ook, dat aan de uiterste grens van de vlek, waar slechts enkele kleine pigmentdraden tusschen de epitheelcellen voorkomen, in deze geen pigment gevonden wordt pleit er nog voor.

Waarom nu de epitheelcellen hier eerst op zekere hoogte en in het nagelbed in 't geheel geen pigment opnemen, weet ik niet te verklaren. Post neemt voor de haren en veeren, waar men volgens hem hetzelfde ziet, aan, dat de epitheelcellen eerst een zekeren graad van verhoorning moeten hebben bereikt, waardoor hun wand meer permeabel wordt.

Evenals bij het nagelbed, meen ik aan de ontsteking te moeten toeschrijven, dat er leucocyten in het epitheel gedrongen zijn, terwijl waarschijnlijk ook de lymphestroom naar het corium en de epidermis daardoor versterkt is. De cellen der infiltraten schijnen voor het pigmentvervoer van geen beteekenis te zijn.

De verklaring van het hier plaats hebbend proces berust wel grootendeels op hypothese, maar er zijn dunkt mij geen gegevens, die er tegen pleiten.

Uit het feit, dat we bij deze verklaring van het pigmenttransport de hulp der chromatophoren niet noodig hadden, ja zelfs bijna konden uitsluiten, volgt, dat zoo men onze waarneming zou willen dienstbaar maken aan de verklaring der normale epidermis pigmentatie, ze de theorie der pigmentaanvoer door chromatophoren niet in de hand werkt. Maar men vergete daarbij niet, dat de verhoudingen hier niet gelijken op die bij normale gepigmenteerde huid.

ALPHABETISCHE LITTERATUUR-OPGAVE.

Ackermann. — Die Histogenese und Histologie der Sarkome. *Sammlung Klinischer Vorträge N⁰. 233—234*, 1883.

Aeby. — Herkunft des Pigmentes im Epithel. *Centralblatt f. d. med. Wiss.*, 1885.

Breschet. — *Journal de la physiologie par Magendie,* 1821. (Gecit. n. Virchow Krankh. Geschw.)

Carnot. — Recherches sur le mécanisme de la pigmentation. *Thèse de Paris*, 1896.

Caspary. — Ueber den Ort der Bildung des Hautpigmentes. *Archiv. für Dermatologie und Syphilis,* 1891.

Duval. — Précis d'histologie, 1897.

Eberth. — Ueber die embolische Verbreitung der Melanosarcome. *Virchow. Archiv. 58,* 1873.

Ehrmann. — Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie des Hautpigmentes. *Vierteljahrschr. f. Derm. und Syph.,* 1885 u. 86.

Ehrmann. — Zur Kenntniss v. d. Entwicklung u. Wanderung des Pigments bie den Amphibien. *Arch. f. Derm. u. Syph.,* 1892.

Ehrmann. — Beitrag zur Physiologie der Pigmentzellen nach Versuchen am Farbenwechsel der Amphibien, *ibidem.*

Ehrmann. — Das melanotische Pigment und die pigmentbildenden Zellen des Menschen und der Wirbelthiere in ihrer Entwicklung, nebst Bemerkungen über Blutbildung und Haarwechsel. *Ex biblioth. med. Abthlg. D. II, Dermatologie und Syphilographie Heft 6. Cassel* 1896. (Gecit. n. Vuilleumier).

Eiselt. — *Prager Vierteljahrschrift LIX,* 1858. (Gecit. n. Tietze).

Fergusson. — *The Lancet* 1852. *Med. Times and Gaz.*, 1855. (Gecit n. Virchow Krankh. Geschw.)

Fuchs. — Das Sarkom des Uvealtractus. Wien 1882.

Gussenbauer. — Ueber die Pigmentbildung in melanot. Sarkomen u. einfachen Melanomen der Haut. *Virchow. Archiv. 63*, 1875.

Halpern. — Ueber das Verhalten des Pigmentes in der Oberhaut. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1891.

Haycock. — *The Veterinerian*, 1847. (Gecit. n. Virchow. Krankh. Geschw.)

Heusinger. — Untersuchungen über die anomale Kohlen- und Pigmentbildung in dem menschlichen Körper. Eisenach 1823. (Gecit. n. Virchow Krankh. Geschw.)

Jarisch. — Ueber die Anatomie und Entwickelung des Oberhautpigmentes beim Frosche. *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, 1891.

Jarisch. — Zur Anatomie u. Herkunft des Oberhaut- und Haarpigmentes beim Menschen und den Säugethieren. *Ergänzungshefte zum Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1891.

Jarisch. — Ueber die Bildung des Pigmentes in den Oberhautzellen. *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1892.

Jürgens. — Ueber Impfung von Sarcoma melanotica carcinomatodes. *Berl. klin. Wochenschr.*, 1895.

Von Kahlden. — Ueber Addison'sche Krankheit und über die Function der Nebennieren Zusammenfassendes Referat. *Centralblatt f. Allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie Bnd, VII*, 1896.

Kaposi. — Ueber Pathogenese der Pigmentirungen und Entfärbungen der Haut. *Archiv. f. Derm. u. Syph.*, 1895.

Karg. — Studien über transplantirte Haut. *Archiv. f. Anatomie und Entwickelungsgeschichte*, 1888.

Kölliker. — Ueber die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebilden. *Zeitschrift für Wissenschaftliche Zoologie*. 1887.

Kölliker. — Handbuch der Gewebelehre. 1889.

Kromayer. — Oberhautpigment der Säugethiere. *Archiv. f. mikrosk. Anatomie*, 1893.

Kromayer. — *Dermatologische Zeitschrift Bnd. III.* (Gecit. n. Ribbert Ueber das Melanosarkoom).

Kromayer. — Erwiderung auf den Aufsatz, Prof. Ribbert's „Ueber das Melanosarkom". Ziegler's *Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allgem. Pathol.* 1897.

Langenbeck. — *Deutsche Klinik*, 1860 (Gecit. n. Virchow Krankh. Geschw.).

Langhans. — Beobachtungen über Resorption der Extravasaten und Pigmentbildung in denselben. Ein Fall von Melanom der Cornea. *Virchow Archiv. 49*, 1870.

List. — Ueber die Herkunft des Pigmentes der Oberhaut. *Biol. Centralbl. X*, 1890.

Loeb. — Ueber Transplantation von weisser Haut auf einen Defekt in Schwarzer Haut und umgekehrt am Ohr des Meerschweinches. *Archiv. f. Entwickelungsmechanik der Organismen von Roux*, 1898.

Meyerson. — Zur Pigmentfrage. *Virchow Archiv. 118*, 1889

Mertsching. — Studien über Keratohyalin und Pigment. *Virchow Archiv. 116*, 1889.

Nepveu. — Des contre-indications opératoires des tumeurs melaniques tirées de l'examen du sang. *L'Union medic. 120*, (Gecit. n. Tietze).

Nothnagel. — Zur Pathologie des Morbus Addisonii. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1885.

Oppenheimer. — Beitrage zur Lehre der Pigmentbildung in melanotischen Geschwülsten. *Virchow Archiv. 106*, 1886.

Pollak. — Untersuchungen über Melanurie. *Wiener medizin. Wochenschr.*, 1889.

Post. — Ueber normale und pathologische Pigmentirung der Oberhautgebilde. *Virchow Archiv. 135*, 1894.

Rhiel. — Zur Kenntniss des Pigmentes im menschl. Haar. *Vierteljahrschr. f. Derm u. Syphilis*, 1884.

Ribbert. — Ueber das Melanosarkom. *Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie und zur allgem. Pathologie*, 1897.

Rosenstadt. — Studien über die Abstammung und die Bildung des Hautpigments. *Archiv. f. mikrosk. Anatomie u. Entwickelungsgesch. 50*, 1897.

Schmidt. — Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum. sog. Hämosiderin. *Virchow Archiv. 115*, 1889.

Schwalbe. — Ueber die Hautfarbe der menschen und der Säugethiere. *Deutsche med. Wochenschrift*, 1892. (Gecit. n. Post).

Tietze. — Beobachtungen an einem Falle von multiplem Me-

lanosarkom mit Melanurie. *Bibliotheca medica E. Heft 1*, 1893.

Trousseau et Leblanc. — *Arch. génér. de méd.*, 1826. (Gecit. n. Virchow Krankh. Geschw.).

Unna. — Beiträge zur Histologie und Entwickelung der menschl. Oberhaut. *Archiv. f. mikrosk. Anatomie*, 1876.

Unna. — Die Fortschritte der Hautanatomie in den letzten 5 Jahren. *Monatshefte f. prakt. Dermat.*, 1889. (Gecit. n. Meyerson).

Unna. — Die Histopathologie der Hautkrankheiten. *Lehrbuch der speciellen patholog. Anatomie von Dr. Johannes Orth*, 1894.

Virchow. — Die pathologischen Pigmente. *Virchow Archiv. 1 en 2*, 1847.

Virchow. — Die krankhaften Geschwülste II. Berlin 1864—65.

Vuilleumier. — Etude sur la pigmentation de la peau dans quelques cas de melanosarcome. *Ziegler's Beiträge zur pathol. Anat. u. allgem. Pathol.*, 1897.

Von Wild. — Ueber Einwanderung von Pigment in das Epithel der äusseren Haut bei Melano-Sarkom. *Inaug. Diss. Strassburg*, 1888.

Ziegler. — Lehrbuch der allgemeine Pathologie, 1898.

VERKLARING VAN DE PLAAT.

Fig. I. *Gedeelte uit het midden van de pigmentvlek.*

a. Ontstekingsinfiltraat.
b. Pigmentbanen.
c. Groote pigmentklompen.
d. Kleine pigmentklompen en gepigmenteerde cellen.
e. Pigmentdraden.
f. Gepigmenteerde epidermiscellen.

Fig. II. *Middelste pigmentbaan van fig. I sterker vergroot.*

a. Cellen van het ontstekingsinfiltraat.
b. Leucocyten.
c. Kern van een in de epidermis gedrongen leucocyt.
d. Groote pigmentklompen.
e. Kleine pigmentklompen.
f. Korrels vrij pigment.
g. Gepigmenteerde cel van het ontdekkingsinfiltraat.
h. Gepigmenteerde leucocyten.
i. Gepigmenteerde bindweefselcel.
k. Pigmentdraad.
l. Ongepigmenteerde epidermiscel.
m. Gepigmenteerde epidermiscel.
n. Gepigmenteerde bindweefselcel der grenslaag.

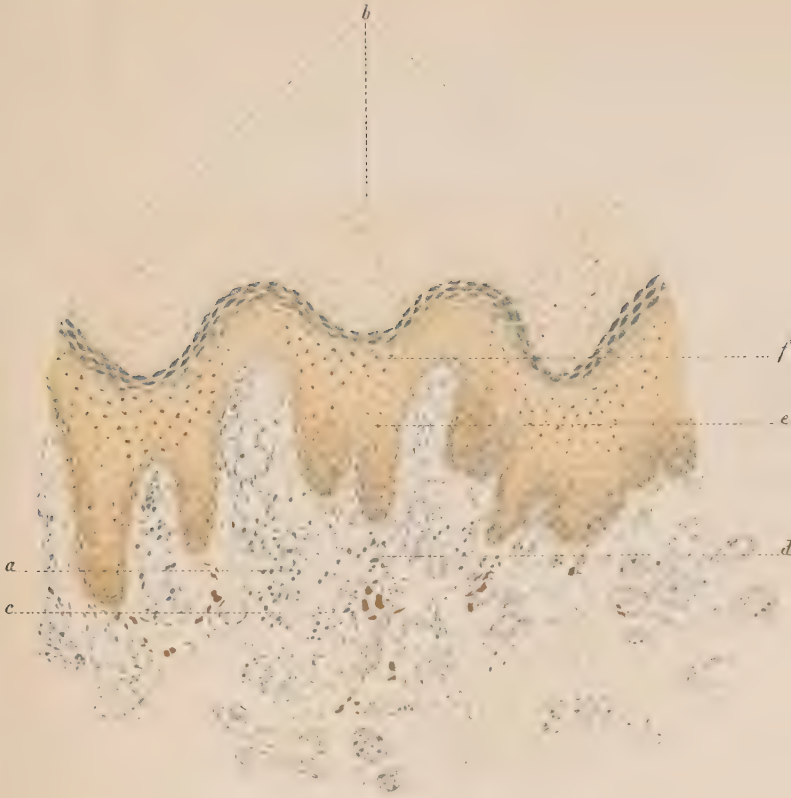

Fig. I.

Strahlmann, del.

Mulder, lith. Leiden

Fig II

Mulder, lith, Leiden

STELLINGEN.

STELLINGEN.

I.

Het is zeer onwaarschijnlijk, dat de naevuscellen epitheelcellen zouden zijn, zooals UNNA aanneemt.

II.

De leverangiomen ontstaan niet door plaatselijke verwijding der levercapillairen met opvolgende atrophie der levercellen.

III.

Terecht zegt SPITZNER: „Die kleine Zehe des Menschen ist im Begriff rückgebildet zu werden".

IV.

Bij de beoordeeling van de geschiktheid van een lijder aan tuberculosis pulmonum voor opname in een sanatorium, moet groot gewicht gehecht worden aan het al of niet aanwezig zijn der diazoreactie.

V.

Het is rationeel lijders aan malaria, zoolang ze koortsaanvallen hebben, met een muskietengaas te omgeven.

VI.

Niet alleen vaccinatie maar ook hervaccinatie moest verplicht gesteld worden.

VII.

Vóór men de diagnose primair beensarcoom stelt, verzuime men niet de palpatie van de glandula thyreoïdea.

VIII.

De leer van de waarde van alcohol als voedingsmiddel steunt op losse gronden.

IX.

Ten onrechte wordt in vele leerboeken de retina leporina een „aangeboren" anomalie van het oog genoemd.

X.

PINARD gaat te ver, met de perforatie van het levende kind geheel te verwerpen.

XI.

De door KÜSTNER aangegeven methode van behandeling der inoperabele uteruscarcinomen, na excochleatie en cauterisatie van den tumor een verbinding tusschen vagina en rectum te maken en de vagina te sluiten, is te verwerpen.

XII.

Het ware wenschelijk, dat voor drankzuchtigen speciale gestichten werden opgericht, waar de patienten ook tegen hun wil kunnen worden opgenomen.

XIII.

Het verrichten van gerechtelijke secties worde aan speciaal daarvoor aangestelde ambtenaren opgedragen.

INHOUD.

	Bladz.
Inleiding	1
Hoofdstuk I. Geval	14
Hoofdstuk II. Algemeene beschouwingen over het melanosarcoom	34
Hoofdstuk III. Gevallen in de litteratuur	44
Hoofdstuk IV. Bespreking van ons geval	56
Alphabetische litteratuuropgave	63
Verklaring van de plaat	67
Stellingen	71